

Institut für Tierernährung  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Marcel Wanner

---

**Auswirkung einer erhöhten Calciumzufuhr  
auf Mineralstoffhaushalt und Knochenstoffwechsel  
bei Schaf und Ziege im peripartalen Zeitraum**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Sybil Lüthi-Schär**  
**Tierärztin**  
**von Egnach TG**

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. Annette Liesegang, Referentin  
Prof. Dr. Alois Boos, Korreferent

Zürich 2010



## ***Für Edith***

***Wir werden dich immer in unseren Herzen behalten!***

Wie us heiterem Himmel het`s üs alli troffe  
niemer het so früeh scho a so öppis dänkt  
es het ke Chance gäh  
das me no hätt chönne hoffe  
dass sich alles wider iränkt

Es het`s o niemer e so richtig chönne gloube  
weder begrieffe no irgendwie verstah  
wie het dä da obe nume chönne erloube  
dass du so früeh hesch müesse gah

Du wachsch jetz sicher über üs u bisch e ängel  
mir gseh di nid  
aber mir wüsse du bisch da  
du passisch uf das üs hie unde nüt passiert  
mir vergässe di nie  
mir vergässe di nie

Songtext „Schutzengel“ von Plüsch



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Abkürzungen .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Zusammenfassungen .....</b>	<b>12</b>
2.1 Zusammenfassung.....	12
2.2 Summary .....	13
<b>3 Einleitung.....</b>	<b>14</b>
3.1 Ziel der Arbeit .....	14
3.2 Calcium .....	14
3.2.1 Verteilung von Calcium im Körper .....	14
3.2.2 Calciumstoffwechsel .....	14
3.3 Vitamin D.....	19
3.3.1 Definition.....	19
3.3.2 Funktion von Vitamin D.....	21
3.4 Vitamin D-Rezeptor .....	21
3.4.1 Lokalisation und Vorkommen .....	21
3.4.2 Struktur und Funktion des Vitamin D-Rezeptors .....	22
3.4.3 Nachweismöglichkeiten des Vitamin D-Rezeptors .....	23
3.5 Gebärpause .....	25
3.5.1 Definition.....	25
3.5.2 Gebärpause bei Schaf und Ziege .....	26
3.5.3 Prophylaxemöglichkeiten.....	27
3.6 Knochenstoffwechsel .....	29
3.6.1 Knochenaufbau.....	29
3.6.2 Knochenabbau.....	29
3.6.3 Knochendichte .....	30
3.7 Knochenmarker .....	31
3.7.1 Marker der Knochenresorption .....	32
3.7.2 Marker der Knochenbildung.....	33
3.7.3 Knochenmarker bei verschiedenen Tierarten .....	35
<b>4 Material und Methoden .....</b>	<b>44</b>
4.1 Versuchsanordnung .....	44
4.2 Versuchstiere und Haltung.....	45
4.3 Futter und Fütterung.....	45

<b>4.4</b>	<b>Probenentnahme .....</b>	<b>46</b>
4.4.1	Blutentnahme.....	46
4.4.2	Harnentnahme .....	46
4.4.3	Kotentnahme .....	47
4.4.4	Biopsie .....	47
<b>4.5</b>	<b>Knochendichtemessung.....</b>	<b>47</b>
<b>4.6</b>	<b>Laboranalysen .....</b>	<b>47</b>
4.6.1	Analyse des Futters .....	47
4.6.2	Analysen im Serum.....	48
4.6.3	Analyse des Urins.....	50
4.6.4	Analyse des Kots .....	50
4.6.5	Laboranalyse des Kolostrums .....	51
<b>4.7</b>	<b>Immunhistochemische Bestimmung der VitD-Rezeptoren .....</b>	<b>51</b>
4.7.1	Probenaufarbeitung .....	51
4.7.2	Immunhistochemischer Nachweis des Vitamin D-Rezeptors .....	52
4.7.3	Auswertung der durchgeführten Reaktionen .....	52
<b>4.8</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>Resultate .....</b>	<b>55</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Blutanalyse .....</b>	<b>55</b>
5.1.1	Mittlere Calcium-Konzentrationen im Serum .....	55
5.1.2	Mittlere Phosphor- und Magnesium-Konzentrationen im Serum .....	58
5.1.3	Mittlere OC-Konzentrationen und totale AP-Aktivitäten im Serum.....	60
5.1.4	Mittlere 1,25-(OH) <sub>2</sub> VitD- und PTH-Konzentrationen im Serum.....	61
5.1.5	Mittlere ICTP- und CTX-Konzentrationen im Serum.....	63
<b>5.2</b>	<b>Ergebnisse der Urinanalyse .....</b>	<b>66</b>
5.2.1	Mittlere Calcium-Konzentrationen im Urin .....	66
5.2.2	Mittlere Phosphor- und Magnesium-Konzentrationen im Urin .....	66
5.2.3	Mittlere HYP-Konzentrationen im Urin .....	67
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse der Kotanalyse (Ca und P) .....</b>	<b>68</b>
<b>5.4</b>	<b>Die Ergebnisse der Knochendichtemessung .....</b>	<b>70</b>
<b>5.5</b>	<b>Ergebnisse der Kolostrumanalysen .....</b>	<b>73</b>
<b>5.6</b>	<b>Semiquantitative Erfassung der VDR-Mengen in Biopsien des Colon descendens.....</b>	<b>73</b>
5.6.1	Histomorphologische Beurteilung der Biopsienproben .....	74
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>77</b>
<b>6.1</b>	<b>Gesundheit der Tiere .....</b>	<b>77</b>

<b>6.2</b>	<b>Blutparameter .....</b>	<b>77</b>
6.2.1	Mittlere totale und ionisierte Ca-Konzentrationen im Serum.....	77
6.2.2	Mittlere Phosphor- und Magnesium-Konzentrationen im Serum .....	78
6.2.3	Mittlere OC-Konzentrationen und AP-Aktivitäten im Serum .....	80
6.2.4	Mittlere 1,25-(OH) <sub>2</sub> VitD- und PTH-Konzentrationen im Serum.....	81
6.2.5	Mittlere ICTP- und CTX-Konzentrationen im Serum.....	82
<b>6.3</b>	<b>Parameter im Urin .....</b>	<b>84</b>
6.3.1	Mittlere Calcium-Konzentrationen im Urin .....	84
6.3.2	Mittlere HYP-Konzentrationen im Urin .....	85
<b>6.4</b>	<b>Ergebnisse der Kotanalyse .....</b>	<b>85</b>
<b>6.5</b>	<b>Mittlere Knochendichte und Mineralstoffgehalt des Knochens .....</b>	<b>86</b>
<b>6.6</b>	<b>Parameter im Kolostrum.....</b>	<b>87</b>
<b>6.7</b>	<b>Semiquantitative Erfassung der VDR-Mengen in Biopsien des Colon descendens.....</b>	<b>87</b>
6.7.1	Histomorphologische Beurteilung der Biopsien .....	89
<b>6.8</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>90</b>
<b>6.9</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>114</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>116</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>117</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>131</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>133</b>

# 1 Abkürzungen

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ABC</b>	Avidin-Biotin-Complex
<b>ADF</b>	Säure-Detergenz-Faser
<b>ADL</b>	Säure-Detergenz-Lignin
<b>AP</b>	Alkalische Phosphatase
<b>ATP</b>	Adenosin-Triphosphat
<b>ap.</b>	ante partum
<b>BAP</b>	knochenspezifische alkalische Phosphatase
<b>BG</b>	basal gland (basal)
<b>BP</b>	Blutprobe
<b>Bi</b>	Biopsie
<b>Ca</b>	Calcium
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	Calciumchlorid
<b>CT</b>	Calcitonin
<b>CTX</b>	C-terminalen Ende des Typ I Kollagens
<b>DAB</b>	3,3'Diaminobenzidin
<b>DEXA</b>	Dual-Röntgen- Absorptiometrie
<b>DPD</b>	Deoxypyridinolin
<b>HCL</b>	Salzsäure
<b>HYP</b>	Hydroxyprolin
<b>ICTP</b>	carboxyterminalen Telopeptid des Typ I Kollagens
<b>IG</b>	intermediär gland (intermediär)
<b>IRS</b>	Immun reactive score
<b>KD</b>	Knochendichte
<b>KF</b>	Kraftfutter
<b>KP</b>	Kotprobe
<b>Ko</b>	Kolostrum
<b>Mg</b>	Magnesium
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	Magnesiumsulfat
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NDF</b>	Neutral-Detergenz-Faser
<b>NTX</b>	Amino-terminales Telopeptid des Typ I Kollagens



<b>OC</b>	Osteocalcin
<b>OS</b>	Organische Substanz
<b>P</b>	Posphor
<b>pp.</b>	post partum
<b>pQCT</b>	periphere quantitative Computertomographie
<b>PYD</b>	Pyridinolin
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>QUS</b>	quantitativer Ultraschall
<b>RA</b>	Rohasche
<b>RF</b>	Rohfaser
<b>RL</b>	Rohfett
<b>RP</b>	Rohprotein
<b>SE</b>	superfizielles Epithel
<b>SG</b>	superfiziell gland (apikal)
<b>SH</b>	Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration
<b>SK</b>	Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration
<b>STE</b>	Standardfehler
<b>TS</b>	Trockensubstanz
<b>UP</b>	Urinprobe
<b>VDR</b>	Vitamin D –Rezeptor
<b>ZH</b>	Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration
<b>ZK</b>	Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration

## **2 Zusammenfassungen**

### **2.1 Zusammenfassung**

Ziel der Arbeit war es, die Auswirkung einer erhöhten Ca-Zufuhr vor der Geburt auf den Mineralstoffhaushalt und den Knochenstoffwechsel beim Milchschaaf und der Milchziege im peripartalen Zeitraum zu untersuchen.

12 Saanenziegen und 10 ostfriesische Milchschafe wurden in eine Versuchs- und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Dem Kraftfutter der Versuchsgruppe wurde bis zur Geburt Calciumcarbonat (2,5x Tagesbedarf) beigemischt. Während des letzten Trächtigkeitmonates und bis 8 Wochen post partum (pp.) wurden in regelmässigen Abständen Blut-, Urin-, Kot- und Darmbiopsieproben entnommen und die Knochendichte (BMD) und der Mineralstoffgehalt des Knochens (BMC) gemessen.

Die totalen und ionisierten Ca-Konzentrationen sanken in allen Gruppen zum Zeitpunkt der Geburt ab und stiegen im Verlaufe der ersten Laktationswoche wieder auf Normalwerte an. Die Knochenabbaumarker (ICTP, CTX) stiegen von der Geburt bis 4 Tage pp. an, blieben eine Woche erhöht und fielen dann ab. BMD und BMC sanken eine Woche ante partum bis zur Geburt ab. Eine Woche nach der Geburt stiegen die Werte an. Die Darmbiopsien wiesen 1-2 Wochen nach der Geburt einen höheren Gehalt an Vitamin D-Rezeptoren auf als kurz vor und zum Zeitpunkt der Geburt. Signifikante Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppen wurden bei sehr wenigen Parametern festgestellt.

Es ist ersichtlich, dass die unterschiedlichen Ca-Konzentrationen in der Ration einen geringeren Einfluss auf den Ca-Stoffwechsel der Tiere hatten als erwartet.

## **2.2 Summary**

The objective of this work was to investigate the effect of an increased Ca supply on mineral balance and bone metabolism of pregnant dairy sheep and goats in the peripartal period.

12 goats and 10 milk sheep were divided into an experimental and a control group. Until birth calcium carbonate (Ca: 2,5 times the daily recommended) was added to the concentrated of the experimental group. Blood, urine, faeces and colon biopsies were taken and the bone mineral density (BMD) and the bone mineral content (BMC) were measured regularly during the last month of pregnancy and until 8 weeks post partum (pp.)

The total and ionized Ca-concentrations declined in all groups at birth and returned to normal values during the first week of lactation. Bone resorption markers (ICTP, CTX) of the sheep and goats increased before birth until the 4. day pp., remained at this level for one week and decreased again. BMD and BMC decreased from the first week ante partum to birth. One week pp. the values increased again. 1 – 2 weeks pp. the colon biopsies revealed higher number of vitamin D receptors as well as before and at birth. Very few significant differences in parameters in the experimental and the control group were noticed.

The concentration of Ca in showed a lower effect than expected on Ca metabolism in all animals measured in this study.

## **3 Einleitung**

### **3.1 Ziel der Arbeit**

Ziel der Arbeit war es, die Auswirkung einer erhöhten Ca-Zufuhr vor der Geburt auf Mineralstoffhaushalt und Knochenstoffwechsel beim Milchschaaf und bei der Milchziege im peripartalen Zeitraum zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde auf die Unterschiede in Bezug auf die Mobilisation von Calcium aus dem Knochen und die Absorption von Calcium aus dem Darm im Vergleich zu einer Gruppe von Kontrolltieren gelegt, die eine Ration erhielten, bei welcher der Calciumgehalt den Bedarfsempfehlungen entsprach .

### **3.2 Calcium**

#### **3.2.1 Verteilung von Calcium im Körper**

Der Körper von Wirbeltieren enthält ungefähr 2% Calcium (Ca). 99% des Ca befindet sich im Knochen und nur 1% in den Weichgeweben (Kaune, 2000). Die Ca-Konzentrationen im Plasma liegen beim Rind physiologischerweise bei 2,2 – 2,6 mmol/l., bei der Ziege zwischen 2,2 – 2,7 mmol/l (Tschuor et al., 2008) und beim Schaaf zwischen 2.3 – 2.8 mmol/l (Tschuor et al., 2008).

Calcium ist eines der wichtigsten Mineralstoffe des Körpers. Es spielt eine bedeutende Rolle bei der Signalübertragung in der Zelle, z.B. der Weiterleitung nervöser Reize, der Muskelkontraktion sowie bei hormonellen Regulationsvorgängen (Kaune, 2000).

#### **3.2.2 Calciumstoffwechsel**

##### **3.2.2.1 Regulation des Calciumstoffwechsels**

Der Calciumstoffwechsel wird hauptsächlich von drei Hormonen reguliert: dem Parathormon (PTH), dem Calcitonin (CT) und dem Vitamin D-Hormon (siehe Abbildung 1).

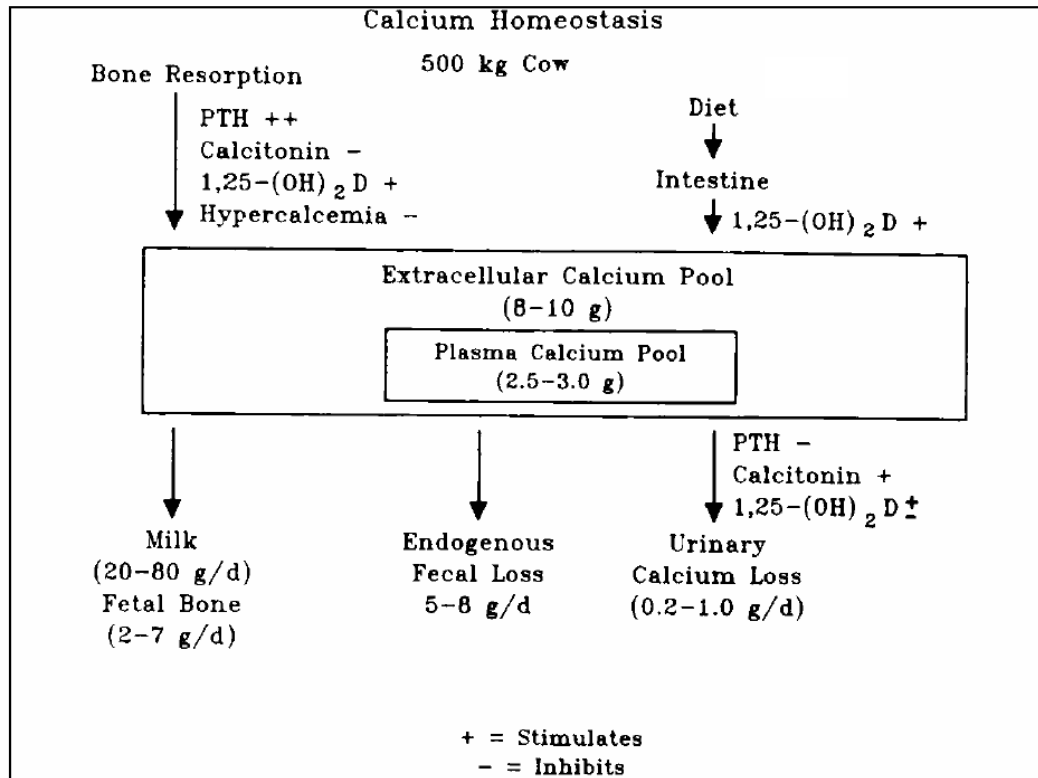
Das PTH ist ein Peptidhormon, welches von den Hauptzellen der Nebenschilddrüse gebildet und bei erniedrigtem Ca-Spiegel sezerniert wird (Goff et al., 1991b). PTH bewirkt eine Mobilisation von Ca und P aus dem Knochen und führt in der Niere zu

einer Steigerung der tubulären Ca-Rückresorption sowie zu einer Erhöhung der tubulären P-Ausscheidung (Kraft, 1999). Des Weiteren ist das PTH an der renalen Bildung der aktiven Form des Vitamin D aus dessen Vorstufe beteiligt (Horst et al., 2003).

Das CT ist ein Peptidhormon, welches bei einem hohen Ca-Spiegel ausgeschüttet wird. Es regelt den Ca-Stoffwechsel antagonistisch zum PTH (Kaune, 2000). CT bewirkt eine Hemmung der Osteoklasten, was die Freisetzung von Ca aus dem Knochen vermindert. Es fördert die Proliferation der Osteoblasten, wodurch die Einlagerung von Ca ins Skelett verstärkt wird (Kaune, 2000).

Vitamin D stimuliert durch die zunehmende Bildung von Calbindin, einem Ca-bindenden Protein, die Ca- und P-Absorption im Gastrointestinaltrakt. Vitamin D beeinflusst ferner den Knochenstoffwechsel, indem es die Aktivität der Osteoblasten vermindert und die Bildung der Osteoklasten verstärkt (Kaune, 2000; Horst et al, 1994). Die Wirkung von Vitamin D und PTH ist ferner von Magnesium (Mg) abhängig, das heisst die Aktivität von Vitamin D und PTH ist reduziert bei niedrigen Plasma-Mg-Werten (Sykes und Russel, 2000).

Durch einen Rückkopplungsmechanismus beim Absinken des P-Spiegels kommt es zu einer Umwandlung des 25(OH)VitD (inaktive Vorstufe) zu 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD (aktive Form); dieser Vorgang wird allerdings erst bei relativ niedrigen P-Werten stimuliert. Die Bedeutung eines P-Mangels bei festliegenden Kühen ist allerdings noch umstritten. Vermutlich kommt es dabei zu einem Unvermögen, ATP als Energieträger zu bilden (Goff, 2000).



**Abbildung 1: Regulation der Ca-Homöostase am Beispiel einer ca. 500kg schweren Kuh (Reinhardt et al., 1988)**

### 3.2.2.2 Absorption von Calcium im Verdauungstrakt

Die Absorption von Ca erfolgt beim Säuger auf der gesamten Länge des Verdauungstraktes, primär aber im Dünndarm. Zusätzlich wird beim Wiederkäuer das Ca über die Pansenschleimhaut aufgenommen (Schröder et al., 1997, 1999; Breves und Schröder, 2005). Es wird angenommen, dass Ca in erster Linie in ionisierter Form absorbiert wird (Storry, 1961). Im Verdauungstrakt wird das Calcium jedoch nicht nur absorbiert, sondern gleichzeitig auch sezerniert (Kaune, 2000). Oberleitner (1996) weist darauf hin, dass Ca im proximalen Dünndarm sowohl resorbiert als auch mit den Verdauungssäften sezerniert wird. Die Sekretion erfolgt parazellulär. Als Triebkraft fungiert dabei die transepitheliale Potentialdifferenz. Bei der Absorption von Ca im Verdauungstrakt werden ein aktiver und ein passiver Modus unterschieden. Für den passiven Transport, welcher hauptsächlich parazellulär erfolgt, ist ein elektrochemischer Gradient zwischen der luminalen und der basolateralen Seite des Epithels notwendig. Laut Goff et al. (1995b) erfolgt der passive Transport von Ca bei der Kuh über die gesamte Länge des Verdauungstraktes. Der aktive Transport von  $\text{Ca}^{2+}$  findet beim Monogastrier

vorwiegend im Duodenum und proximalen Jejunum statt (Hoenderop et al., 2005). Wilkens (2006) konnte zeigen, dass auch beim Schaf sowohl im Duodenum wie auch im Jejunum ein aktiver transepithelialer Transport von Ca stattfindet. Bezüglich der Resorption über die Pansenschleimhaut stellten Schröder et al. (1999) fest, dass der Pansen ein wichtiger Ort für die aktive Absorption von Ca beim Schaf ist. Die Resultate weisen auf die Präsenz von Ca/H-Austausch-Mechanismen hin, die sich in der apikalen Membran des Pansenepithels befinden. Diese Austauscher sind abhängig von der Absorption der kurzkettigen Fettsäuren, scheinen aber nicht unter der Kontrolle von  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  zu stehen. Der basolaterale  $\text{Ca}^{2+}$ -Austritt funktioniert in Abhängigkeit einer Ca-Pumpe und wahrscheinlich auch über einen Na/Ca-Austauscher. Diese Beobachtungen betreffend der Absorption im Pansen bei Schafen konnte Wilkens (2006) bestätigen. Im Labmagen der Schafe wurden hingegen keine aktiven Absorptionsmechanismen nachgewiesen (Wilkens, 2006). Praechter et al. (2001) konnten aus Literaturdaten ableiten, dass beim Wdk ungefähr 50% der täglichen Ca-Nettoabsorption bereits vor dem Duodenum erfolgt und der Pansen damit als Hauptort der Ca-Absorption anzusehen ist. Im Pansen und im Labmagen wie auch im Dickdarm ist die Ca-Nettoabsorption positiv korreliert mit der alimentären Ca-Aufnahme. Im Dünndarm dagegen ist die Ca-Nettoabsorption bei geringer Ca-Aufnahme grösser als bei hoher Ca-Aufnahme (Schröder et al., 1999).

Beim aktiven Transport kann man funktionell 3 Teilschritte unterscheiden (siehe Abbildung 2):

#### 1. Ca-Eintritt durch die Bürstensaummembran in die Enterozyten

Die aus einer Lipiddoppelschicht bestehende Bürstensaummembran ist primär für Ca-Ionen undurchlässig. Allerdings kann Ca über spezifische Ca-Membrankanäle (Typ TRPV5 bzw. TRPV6: Clapham et al., 2003; Hoenderop et al., 2005) in das Cytoplasma der Enterozyten passiv aufgenommen werden. Diese Aufnahme wird durch einen starken elektrochemischen Gradienten getrieben, da die Konzentration an freiem Ca im Cytoplasma sehr gering ist ( $< 1 \mu\text{mol/l}$ ). Die Öffnung dieser Ca-Kanäle wird durch Bindung von  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  an die spezifischen, intranukleär gelegenen Vitamin D-Rezeptoren (VDR) vermittelt (Oberleitner, 1996).

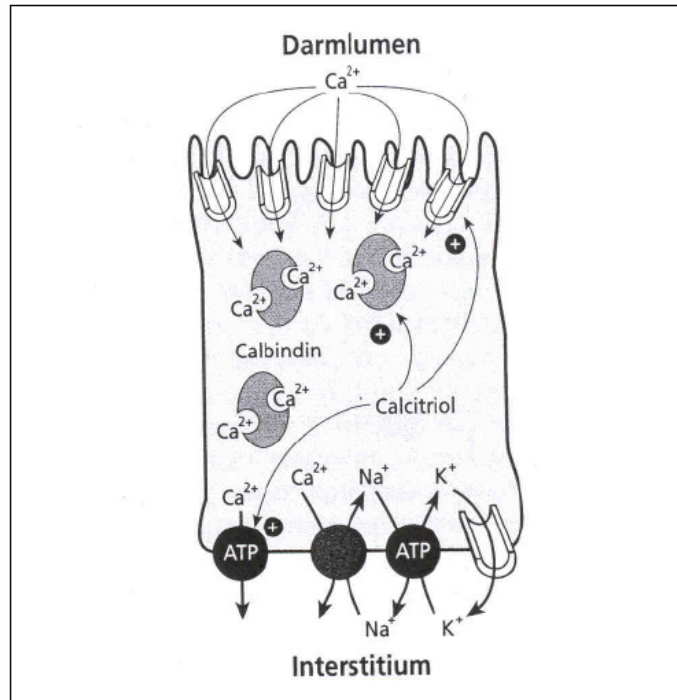
## 2. Ca-Transport durch das Cytosol

Der Ca-Transport durch die Zelle findet nicht in Form von freiem Ca statt. Dies würde eine unverträgliche Erhöhung der intrazellulären freien Ca-Konzentration mit sich bringen. Das Ca wird intrazellulär reversibel an Calbindin gebunden. Calbindin ist ein Ca-bindendes Protein, dessen Expression von  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  abhängig ist und aus Enterozyten von Säugetieren (Ratten, Schafen etc.) isoliert werden konnte (Wasserman und Taylor, 1966; Kallfelz et al., 1967; Schröder et al., 1997, 2001; Wasserman, 2004). Der aktive Transportprozess ist davon abhängig, ob Calbindin D9k in der intestinalen Zelle vorhanden ist. Die Biosynthese von Calbindin ist  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ -abhängig. (Bronner, 1990)

## 3. Ca-Abgabe an der basolateralen Membran und Ausschleusung aus der Zelle

Den letzten Schritt stellt schliesslich die Ca-Extrusion an der basolateralen Membran dar. Im Gegensatz zur apikalen Aufnahme liegt dieser ein energieabhängiger Prozess zugrunde, da die Ca-Ausschleusung gegen einen elektrochemischen Gradienten erfolgt. An der basolateralen Membran der Enterozyten ist eine ATP-abhängige Ca-Pumpe vorhanden, die primär aktive membranständige Ca-ATPase (PMCA) (Bronner, 1990; Wasserman et al., 1992a), welche gegen einen 1000-fachen Konzentrationsgradienten arbeitet. Zudem befindet sich ein Na/Ca-Austauscher an der basolateralen Membran, dessen Kapazität aber nur ca. 1/5 der Ca-ATPase ausmacht (Ghijsen et al., 1983). Die beiden Transportsysteme scheinen sich bei Geflügel und Ratten durch  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  stimulieren zu lassen (Wasserman et al., 1992a, 1992b; Horst et al., 1997a; van Abel et al., 2003). Dies wird jedoch widersprüchlich diskutiert (Ghijsen et al., 1983; van Corven et al., 1987; Kaune et al., 1990; van Cromphaut et al., 2001).





**Abbildung 2: Darstellung des aktiven Ca-Transportes im Dünndarm  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Calcitriol) fördert die aktive Ca-Resorption durch Stimulierung der Synthese des Ca-bindenden Proteins Calbindin (Kaune, 2000)**

Die Effizienz der aktiven Calcium-Absorption hängt von der Ca- und P-Zufuhr über das Futter sowie vom Ca-Bedarf ab (Bronner, 1987). Wenn die Ca-Aufnahme niedrig ist, wird der aktive Ca-Transport im Duodenum hochreguliert und eine grössere Ca-Menge durch den aktiven als durch den passiven parazellulären Prozess aufgenommen (Bronner, 1987). Bei einer hohen oder adäquaten Ca-Aufnahme ist die passive Absorption im Jejunum oder Ileum der wichtigste Aufnahmeprozess (Horst et al., 1994).

### 3.3 Vitamin D

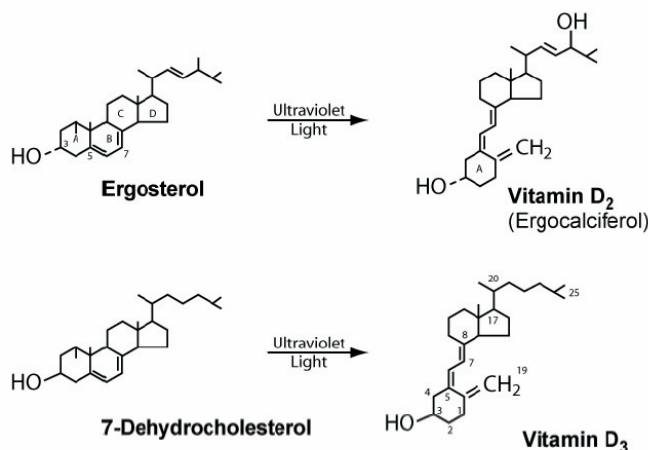
#### 3.3.1 Definition

Es werden mehrere hydrophobe Stoffe unter dem Begriff Vitamin D zusammengefasst, welche auch als Calciferole bezeichnet werden. Die beiden wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Ergocalciferol (= Vit  $\text{D}_2$ ) und Cholecalciferol (= Vit  $\text{D}_3$ ). Calciferole sind einerseits Steroid-Derivate, weil ihre Biosynthese aus steroidal Vorläufern erfolgt, andererseits werden sie korrekterweise auch als

Hormone bezeichnet, da sie über zytosolische Rezeptorproteine unmittelbar am Zellkern angreifen und ihre Synthese endokrin kontrolliert wird (Kaune, 2000).

Vitamin D<sub>2</sub> kommt hauptsächlich in Pflanzen vor und wird dem Tier somit mit der Nahrung zugeführt. Die Versorgung mit Vitamin D<sub>3</sub> erfolgt einerseits ebenfalls durch Zufuhr mit der Nahrung (als Vitamin in tierischen Produkten oder als Provitamin 7-Dehydrocholesterol). Provitamin D (7-Dehydrocholesterol) gelangt nach der Resorption aus dem Darm zuerst zur Haut, wo unter dem Einfluss von UV-Strahlung der Wellenlängen 280-320 nm eine photochemische Ringöffnung zwischen den C-Atomen 9 und 10 erfolgt. Das entstehende Vit D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) gelangt, wie das direkt aufgenommene Vit D, über die Blutbahn zur Leber.

Die Versorgung mit Vitamin D<sub>3</sub> erfolgt aber auch durch Eigensynthese in der Haut. Dieser Prozess ist von vielen Faktoren, wie dem Grad der UV-Bestrahlung der Haut, von der Tageszeit, der Jahreszeit, der Meereshöhe und dem Alter abhängig. Wenn die Haut altert, enthält sie weniger 7-Dehydrocholesterol. Deshalb sinkt beim Menschen mit steigendem Alter die Kapazität zur Vitamin D-Synthese (Holick, 2003). In der Leber entsteht 7-Dehydrocholesterol als letzte Vorstufe der Cholesterinsynthese. Es wird zur Haut transportiert und hier, wie in Abbildung 3 gezeigt, durch UV-Bestrahlung in Vitamin D umgewandelt. Letzteres wird danach zur Leber zurückgebracht.



**Abbildung 3: Synthese von Vitamin D<sub>2</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> aus den entsprechenden Vorstufen unter Einwirkung von Sonnenlicht (De Luca et al., 1979)**

Seine biologische Aktivität erlangt das Vitamin D über zwei Hydroxylierungen in Leber und Niere. In der Leber wird Vitamin D mittels 25-Hydroxylase zum 25(OH)VitD

hydroxyliert. Diese Verbindung wird anschliessend erneut ins Blut abgegeben, zur Niere transportiert und dort mittels 1- $\alpha$ -Hydroxylase ein zweites Mal hydroxyliert. Es entsteht die aktive Form, 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD (Kaune, 2000). Die Aktivität der 1- $\alpha$ -Hydroxylase ist streng reguliert. PTH sowie abnehmende Konzentrationen an Ca und P im Blut stimulieren deren Aktivität, während sie durch 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD selbst gehemmt wird (Kaune, 2000).

### **3.3.2 Funktion von Vitamin D**

Das Vitamin D-Hormon wirkt, wie andere Steroidhormone auch, über die Interaktion mit einem intrazellulären Rezeptor, der gegenüber dem Vitamin D-Hormon eine hohe Bindungsaffinität besitzt (Brumagh und Haussler, 1975). Die wichtigste Funktion des Vitamin D-Hormons ist seine zentrale Rolle bei der Regulation der Calciumhomöostase und des Knochenstoffwechsels (siehe Kapitel 1.2.2.1.). Ziel ist es, die Stabilerhaltung des Plasma-Ca-Spiegels zu gewährleisten (Kaune, 2000).

## **3.4 Vitamin D-Rezeptor**

### **3.4.1 Lokalisation und Vorkommen**

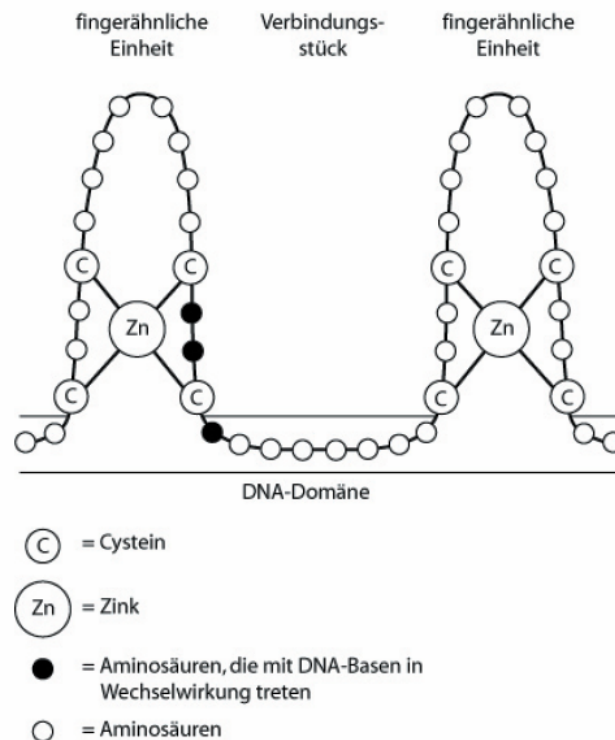
Der Vitamin D-Rezeptor (VDR) gehört zur Familie der Steroidhormonrezeptoren. Der Rezeptor kommt in zwei verschiedenen Formen vor: aktiviert und inaktiviert (= nicht besetzt). Die aktivierte Form wurde hauptsächlich in den Nuclei der Darmepithelzellen als ein chromosomales Protein, welches spezifisch Vitamin D bindet, entdeckt (Barsony et al., 1997). Die genaue Verteilung des nicht aktivierten Rezeptors wird kontrovers diskutiert (Scheidt, 2004). Man nimmt jedoch an, dass der VDR, wie Steroidhormonrezeptoren, ein locker an den Zellkern gebundenes chromosomales Protein ist. Durch die Anlagerung des Vitamin D an seinen Rezeptor wird diese lockere Verbindung verstärkt. Vorstellbar ist auch, dass es im Zytoplasma einen gewissen Anteil nicht besetzter Rezeptoren gibt, welche sich mit den unbesetzten Rezeptoren im Kern im Gleichgewicht befinden (Horst et al., 2003).

Im Zytoplasma kultivierter Fibroblasten wurden VDR nachgewiesen. Diese befanden sich im endoplasmatischen Reticulum, im Golgi-Komplex und in den Mikrotubuli. Über die genaue Funktion des zytoplasmatischen Rezeptors wird bis heute

kontrovers diskutiert. Möglich wäre jedoch, dass dieser Rezeptor nicht genomische (extranukleäre) Aufgaben übernimmt, zum Beispiel eine schnelle Erhöhung des intrazellulären zyklischen Guanosinmonophosphat (Barsony et al., 1997). Der intranukleäre VDR besitzt, je nach Spezies, ein Molekulargewicht zwischen 48 und 60 kDa (Bronner, 1987). Er bindet Vitamin D mit einer sehr hohen Affinität und sehr hoher Selektivität (Horst et al., 2003). Der VDR kommt neben dem Darm auch in weiteren Organen vor, so zum Beispiel in der Nebenschilddrüse, in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas, in der Hypophyse, im Ovar, in den Sertolizellen der Tubuli seminiferi des Hodens, im Gesäuge, in der Plazenta, im Uterus und in der Haut. Ebenfalls konnte er in Brustkrebszellen, Melanomzellen, Lymphozyten des Menschen und in Osteosarkomzellen der Ratte nachgewiesen werden (Horst et al., 2003).

### **3.4.2 Struktur und Funktion des Vitamin D-Rezeptors**

Der VDR ist ein saures Protein, welches am COOH-Ende eine Hormonbindungsdomäne und am NH<sub>2</sub>-Ende eine DNA-Bindungsdomäne aufweist. Da der Rezeptor nicht sehr stabil ist, zerfallen beide Bindungsstellen zeit- und temperaturabhängig (Horst et al., 2003). Die stark konservierte DNA-Bindungsdomäne besteht aus zwei Zinkfingern (siehe Abbildung. 4). Es handelt sich dabei um eine charakteristische Aminosäuresequenz, in deren Abschnitt des Rezeptors sich zwei Strukturen befinden, die durch Anhäufungen der Aminosäuren Cystein gekennzeichnet sind. Jeweils 4 Cysteinmoleküle, die durch ein Zinkatom fixiert sind, bilden den Grundstock für diese fingerähnliche Aminosäureschleife (Kaune, 2000). Diese Zinkfinger werden durch ein Protein verdeckt.



**Abbildung 4: DNA-Bindungsdomäne des Vitamin-D-Rezeptors mit ihren Zinkfingern (Kaune, 2000)**

Vitamin D zirkuliert im Blut vorwiegend gebunden an das Vitamin D-bindende Protein, weniger als 5% liegen in freier Form vor. Diese freie Form tritt durch einfache Diffusion in die Zellen ein und verbindet sich dort mit dem VDR (Nelson und Cox, 2001). Auf diese Weise kann es die Transkription seiner Zielgene via VDR regulieren. Es kommt zu einer erhöhten Syntheserate bestimmter Proteine, wie 24-Hydroxylase, Alkalische Phosphatase, Calbindin, Osteocalcin,  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase und VDR (Haussler et al., 1995). Vitamin D moduliert dadurch eine grosse Breite verschiedener Zellfunktionen (Scheidt, 2004).

### 3.4.3 Nachweismöglichkeiten des Vitamin D-Rezeptors

#### 3.4.3.1 Immunhistochemischer Nachweis des Vitamin D-Rezeptors

Grundprinzipien der Immunhistochemie

Mittels immunhistochemischer Verfahren können Antigene auf mikroskopischen Präparaten lokalisiert werden. Grundsätzlich wird die direkte von der indirekten Methode unterschieden. Zur Bestimmung des Vitamin D-Rezeptors wurde in der vorliegenden Studie eine indirekte Methode gewählt.

### Direkte Methode

Bei dieser Methode wird ein primärer Antikörper, konjugiert mit einem fluoreszierenden Agens oder einem Enzym (Peroxidase oder Alkalische Phosphatase), verwendet. Hierbei handelt es sich um ein sehr kurzes Protokoll, da nur wenige Schritte benötigt werden, um zu einem Ergebnis zu gelangen. Ein grosser Nachteil und ein wichtiger Grund dafür, dass dieses Verfahren nicht sehr häufig angewendet wird, ist die geringe Signalverstärkung. Diese basiert auf der Tatsache, dass jeder Antikörper nur ein einziges Antigen binden kann. Daraus resultiert auch eine geringe Sensitivität, welche nicht geeignet ist, geringe Antigenmengen nachzuweisen (Boenisch, 2003).

### Indirekte Methode

Hier bindet ein unkonjugierter spezifischer Primärantikörper an das gesuchte Antigen auf dem Objektträger. In einem weiteren Schritt wird der Primärantikörper selbst zu einem Antigen, weil ein Sekundärantikörper hinzugegeben wird, welcher gegen den Primärantikörper gerichtet ist und somit an diesen bindet. Der Sekundärantikörper ist mit einem Fluoreszenzfarbstoff oder einem Enzymmolekül konjugiert. Die indirekte Nachweismethode besitzt eine grössere Sensitivität als die direkte, weil mehrere Sekundärantikörper an verschiedene Epitope eines Primärantikörpers binden können. Dadurch entsteht eine Signalverstärkung. Es gibt zahlreiche verschiedene Variationen der indirekten Methode. Jede Variation hat wiederum bestimmte Vor- und Nachteile. Zur Bestimmung des Vitamin D-Rezeptors wurde die sogenannte ABC-Variation (ABC= Avidin-Biotin-Complex) gewählt. Hier spielt die Affinität des Avidins zum Biotin die wichtigste Rolle. Der Primärantikörper wurde vom Hersteller bereits mit Biotin markiert (= biotinyliert). Nach der Bindung des biotinylierten Primärantikörpers an das gesuchte Antigen bindet in einem weiteren Schritt der Avidin-Biotin-Komplex, welcher mit einem Enzym (Merrettichperoxidase) konjugiert ist, an das Biotin des Primärantikörpers. In einem letzten Schritt wird die Enzymaktivität via Chromogen nachgewiesen und somit Lokalisation und Menge des Antigens indirekt eruiert.

Als Chromogen für die Peroxidase wird 3,3'Diaminobenzidin (DAB) verwendet. Es bildet ein braunes Endprodukt, das in Alkohol und in anderen organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. Durch die Merrettichperoxidaseaktivität bildet sich in

Anwesenheit des Elektronendonors DAB ein Enzym-Substratkomplex und anschliessend erfolgt die Oxidation des Elektronendonors. Der Elektronendonor ist die treibende Kraft der fortlaufenden Katalyse (Umsetzung von  $\text{H}_2\text{O}_2$ ), sein Fehlen bewirkt einen Stillstand dieser Reaktion (Boenisch, 2003).

### **3.5 Gebärpause**

#### **3.5.1 Definition**

Die Gebärpause, auch Milchfieber genannt, ist eine der wichtigsten Krankheiten bei Milchkühen. Deutlich weniger häufig kommt die Krankheit bei Jungrindern, Schafen und Ziegen vor (Oetzel, 1988). Sie tritt um den Zeitpunkt der Geburt auf und ist mit dem Laktationsbeginn assoziiert. Typischerweise geht die Gebärpause labordiagnostisch mit einer Hypocalcämie einher, die fast immer von einer Hypophosphatämie und oft auch einer leichten Hypermagnesämie begleitet wird. Die Ursache der Hypocalcämie liegt in der extremen Steigerung des Ca-Bedarfs durch die beginnende Laktation beim Abkalben. Den betroffenen Tieren gelingt es dabei nicht, ihren Ca-Stoffwechsel genügend schnell zu adaptieren. Bei einer an Hypocalcämie erkrankten Milchkuh sinkt die Ca-Konzentration im Serum meist unter 1,5 mmol/l (Martig, 2002). Die Hypermagnesämie tritt nicht so häufig auf wie die Hypophosphatämie, aber sowohl Magnesium als auch Phosphor spielen vermutlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Gebärpause. Das bei Ca-Mangel ausgeschüttete PTH erhöht in der Niere die tubuläre Rückresorption von Magnesium (Mg), sodass daraus eine Hypermagnesämie resultiert (Allen und Sansom, 1985). Eine Hypomagnesämie wirkt hemmend auf die Knochenmobilisierung und somit auch auf die Ca-Mobilisation (Reinhardt et al., 1988; van Mosel et al., 1991). Da Mg ein Bestandteil des „second messengers“ der Rezeptoren in den Zielgeweben ist (Goff, 2000), nimmt bei niedrigem Mg-Spiegel die Reaktivität der Zielgewebe auf  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  und PTH ab (Reinhardt et al., 1988; Goff, 2000). Nach Van Mosel et al. (1991) ist je nach Dauer der Hypomagnesämie sogar die PTH-Ausschüttung gestört. Die Effizienz der Ca-Mobilisation ist bereits bei einer leichten Hypomagnesämie reduziert, was möglicherweise durch eine inadäquate Reaktion der Nebenschilddrüse ausgelöst wird (Contreras et al., 1982).

Die klinischen Symptome der Erkrankung werden in drei Stadien unterteilt. Im Stadium 1 zeigen die Tiere einen ataktischen Gang, Muskeltremor und eine

Kyphosestellung, sie können aber noch stehen. Bei diesen Kühen ist der Blutserumspiegel von Ca und P nur geringgradig erniedrigt. Im Stadium 2, welches am häufigsten auftritt, liegen die Tiere in Brustlage fest, zeigen aber keine Veränderung des Sensoriums. Ca- und P-Konzentrationen im Plasma sind mittelgradig reduziert. Bei einem weiteren Abfall der Ca- und P-Konzentrationen erfolgt der Übergang ins Stadium 3 fließend, die Störungen des Sensoriums nehmen zu, es kommt zu Schläfrigkeit, Kopfseitenhaltung, Umfallen in Seitenlage und schlussendlich zum Gebärkoma (Stadium 3). Es gibt mehrere Faktoren, die zu einer Prädisposition, an der Gebärparese zu erkranken, führen, wie zum Beispiel fortgeschrittenes Alter, Rasse und Fütterung. Goff et al. (1995) stellten fest, dass Jerseykühe weniger intestinale Rezeptoren für  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  aufwiesen als gleichaltrige Holsteinkühe. Laut Goff et al. (1991a) gibt es Kühe, denen es bei Laktationsbeginn nicht gelingt, genügend  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  zu produzieren. Andererseits gibt es Tiere, deren Körpergewebe nicht genügend auf Ca-regulierende Hormone reagiert. Tiere, die sich in der ersten Laktation befinden, erkranken sehr selten an der Gebärparese. Die Häufigkeit des Auftretens der Krankheit nimmt ab der dritten Laktation drastisch zu. Diesbezüglich spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Ein fortgeschrittenes Alter resultiert meist in steigender Milchleistung. Dadurch steigt auch der Bedarf an Ca an (Horst et al., 1997b). Mit zunehmendem Alter verlieren die Vit.D-Rezeptoren immer mehr ihre Fähigkeit, auf  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  zu antworten (Horst et al., 1990). Im Weiteren stellten Johnson et al. (1995) fest, dass die Aktivität der renalen  $\text{C}_{24}$ -Hydroxylase, ein Enzym, welches  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  inaktiviert, bei älteren Kühen dramatisch ansteigt. Veränderungen des Ca- und des P-Gehalts im Futter haben einen starken Einfluss auf die Inzidenz des Auftretens der Gebärparese. Studien haben gezeigt, dass Rationen mit einem niedrigen Ca-Gehalt (Goings et al., 1974; Green et al., 1981; Kichura et al., 1982) oder mit einem Ca/P-Verhältnis von 2:1 (Gardner et al., 1972; Kendall et al., 1970), welche vor der Geburt gefüttert werden, das Risiko des Erkrankens an Gebärparese deutlich verringern. Laut Jorgensen (1974) spielt aber der totale Ca-Gehalt der Ration die wichtigere Rolle als das optimale Ca-/P-Verhältnis von 2:1.

### **3.5.2 Gebärparese bei Schaf und Ziege**

Schafe haben im Allgemeinen, abgesehen von wenigen speziellen Rassen, eine geringere Milchleistung als Kühe. Da Schafe meist mehrere Foeten austragen, ist der



Bedarf an Ca schon gegen Ende der Trächtigkeit erhöht, weshalb die Hypocalcämie bei Schafen häufig schon im letzten Drittel der Trächtigkeit auftritt und eher selten postpartal. Die Foeten haben drei bis vier Wochen vor der Geburt den höchsten Ca-Bedarf wegen der Calcifizierung der foetalen Skelette.

Bei Schafen tritt die Gebärparese überwiegend zwischen dem 120. Trächtigkeitstag und dem 25. Laktationstag auf (Skyes und Russel, 2000). Der klinischen Symptomatik geht typischerweise beim Schaf ein latentes Stadium voraus (Behrens, 2001), später kommt es dann zu sensomotorischen Ausfallserscheinungen, wie schlaffer Lähmung, starkem Muskelzittern oder Tetanie. Die betroffenen Tiere zeigen typischerweise einen steifen, unkoordinierten Gang und Inappetenz, bevor sie in starrer Sternallage zum Festliegen kommen (Oetzel, 1988). Beim Schaf ist die wichtigste Differentialdiagnose während der späten Trächtigkeit die Trächtigkeitstoxikose (Oetzel, 1988). Bei beiden Erkrankungen kann Ketonurie beobachtet werden und nicht selten sind Trächtigkeitstoxikose und Hypokalzämie sogar kombiniert anzutreffen. Im Gegensatz zur Trächtigkeitstoxikose können jedoch bei einer Hypokalzämie häufig Glucosurie und Hyperglykämie nachgewiesen werden (Behrens, 2001).

Ziegen haben sowohl ein grosses Potential für eine hohe Milchleistung, wie auch die Tendenz, mehrere Ziegenlämmer auszutragen. Deshalb kann es bei Ziegen sowohl vor wie auch nach der Geburt, zu einer Hypocalcämie kommen (Oetzel, 1988). Hochleistungs-Milchziegen können eine klinische Hypocalcämie entwickeln, vergleichbar mit dem eigentlichen Milchfieber der Kuh. Der einzige Unterschied zeigt sich darin, dass die Krankheit erst 1-3 Wochen nach der Geburt auftritt. Die Klinik präsentiert sich ähnlich wie bei Schafen. Es kommt sowohl zu Tetanien als auch zu schlaffen Lähmungen. Ziegen, die an der postpartalen Form erkranken, zeigen weniger starke Symptome als Milchkühe (Oetzel, 1988)

### **3.5.3 Prophylaxemöglichkeiten**

Eine Variante ist, den Tieren um den Zeitpunkt der Geburt leicht absorbierbares Ca oral einzugeben. Die Gabe von Ca-Propionat beispielsweise, das zum Zeitpunkt der Geburt und 12 h nach dem Abkalben verabreicht wird, half bei einer Herde von Jerseykühen die Inzidenz des Auftretens einer Gebärparese von 50 % bei den Kontrolltieren auf 29 % bei den behandelten Tieren zu reduzieren. Die behandelten

Jerseykühe wiesen 24 h nach der Behandlung höhere Konzentrationen an Calcium, tiefere Konzentrationen an ungesättigten Fettsäuren und an  $\beta$ -Hydroxybutyrat im Plasma auf als die Kontrolltiere. Bei Holsteinkühen wurde keine signifikante Veränderung der Blutwerte festgestellt. Das Auftreten einer subklinischen Hypocalcämie wurde durch die Gabe von Ca-Propionat reduziert (Goff et al., 1996). Eine weitere prophylaktische Möglichkeit ist die Zugabe von anionischen Salzen. Dadurch wird eine metabolische Acidose induziert. Eingesetzt werden kann zum Beispiel  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgSO}_4$  oder HCl (Goff und Horst, 1997). Der Mechanismus, wie der azidotische Zustand den Ca-Stoffwechsel und die Ca-Homöostase beeinflusst, ist noch nicht ganz geklärt. Man hat jedoch festgestellt, dass eine Azidose einen stimulierenden Einfluss auf PTH hat (Horst et al., 1997a). Ansteigendes Hydroxyprolin im Plasma lässt vermuten, dass auch die Knochenresorption durch die Azidose beeinflusst wird (Leclerc und Block, 1989).

Eine weitere prophylaktische Massnahme ist es, während der letzten Wochen der Trächtigkeit eine Ration mit wenig Ca ( $<20\text{g/d}$ ) zu füttern. Dabei werden die aktiven Mechanismen der Ca-Homöostase vor dem Abkalben aktiviert und zum Zeitpunkt der Geburt kann dadurch Ca viel effizienter, sowohl aus dem Verdauungstrakt als auch aus dem Knochen, absorbiert werden (Kichura et al., 1982).

Als eine weitere Möglichkeit zur Prophylaxe wird auch die Anwendung von Vitamin D, Vitamin D-Metaboliten und -Analogen vor der Geburt vorgeschlagen. Da die nötige Vitamin D-Menge, um einen Effekt zu erzielen, sehr nahe an der toxischen Dosis liegt, wird dies aber kontrovers diskutiert (Littledike und Horst, 2008). Sehr wichtig ist der Zeitpunkt der Behandlung. Optimal ist eine Behandlung zwei bis acht Tage vor der Geburt. Kalbt das Rind bis zum achten Tag nach der Behandlung nicht ab, kann die Injektion nochmals durchgeführt und dann alle acht Tage bis zum Abkalben wiederholt werden. Das Risiko, dabei die toxische Menge zu überschreiten, darf nicht unterschätzt werden (Radositis et al., 2000). Hines et al. (1986) stellten fest, dass das Ca interagiert und den Vitamin D-Plasma-Spiegel absenkte, wenn grössere Gehalte an Vitamin D gefüttert wurden. Durch eine zusätzliche Ca-Zufuhr wurde die Plasma-Konzentration von  $25(\text{OH})\text{VitD}$  nicht beeinflusst, aber sie wurde durch eine Vitamin D-Gabe erhöht. Supplementiertes Ca resultierte in einem erniedrigtem  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$ -Gehalt im Blut.

### **3.6 Knochenstoffwechsel**

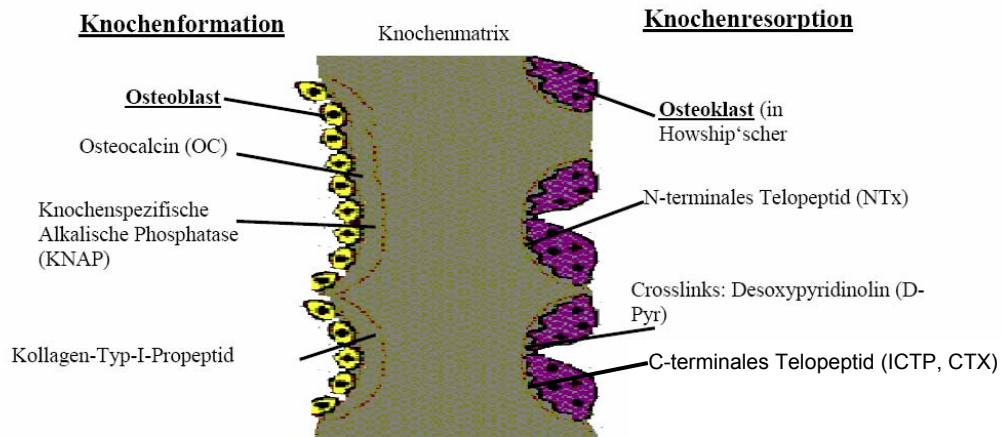
Knochen ist ein hoch spezialisiertes, dynamisches Bindegewebe. Auch nach Abschluss der Skelettreife unterliegt das Knochengewebe kontinuierlichen Umbauvorgängen (Abbildung 5), die einen raschen Austausch der gespeicherten Mineralsalze mit der Blutbahn erlauben. Knochen hat eine Halte- und Stützfunktion, dient dem Schutz lebenswichtiger Organe und agiert als Speicher für Ca. Knochen besteht aus einer anorganischen mineralischen Komponente, einer organischen Knochenmatrix sowie aus Wasser. Die anorganische Matrix besteht hauptsächlich aus Phosphat und Calcium in Form von Hydroxylapatitkristallen. Daneben kommen aber auch amorphes Calciumphosphat, Calciumcarbonat, sowie Natrium-, Magnesium- und Kaliumsalze vor (Junqueira et al., 2002). Die organische Knochenmatrix setzt sich hauptsächlich aus Typ-I-Kollagen in Form von Kollagenfasern zusammen. Der Rest besteht aus verschiedenen Proteinen wie Osteonektin, Osteocalcin sowie kleinen Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen (Carles et al., 1994).

#### **3.6.1 Knochenaufbau**

Die Bildung des Knochens erfolgt durch Differenzierung von Fibroblasten und Mesenchymzellen zu Osteoblasten. Diese sondern Osteoid ab und werden zu Osteozyten. Man unterscheidet zwei verschiedene Typen der Knochenbildung. Bei der desmalen Ossifikation erfolgt die Differenzierung zu Osteoblasten auf direktem Weg. Bei der chondralen Ossifikation entsteht aus dem mesenchymalen Bindegewebe zunächst ein Primordialskelett aus hyalinem Knorpel. Es entspricht in seiner Gestalt im Wesentlichen dem endgültigen Knochen. Während diese Knochenmatrix wächst, wird der Knorpel durch Chondroklasten kontinuierlich abgebaut und mit Hilfe von Osteoblasten durch Knochen ersetzt (Kaune, 2000).

#### **3.6.2 Knochenabbau**

Knochen wird lebenslang umgebaut. Dieser Knochenumbauprozess erfordert einen Knochenabbau, der von den Osteoklasten bewerkstelligt wird. Der Abbau erfolgt durch lokale Ansäuerung und enzymatischen Aufschluss der organischen Bestandteile (Kaune, 2000).



**Abbildung 5: Schema zur Darstellung der Knochenformation und -resorption als parallel ablaufende Prozesse in der Knochenmatrix (Laszlo, 2003)**

### 3.6.3 Knochendichte

Knochenaufbau und Knochenabbau sind unter physiologischen Umständen eng miteinander gekoppelt, was auch als „Coupling“ bezeichnet wird. Die Knochendichte hängt vom Knochenaufbau, -abbau bzw. -umbau ab. Die Beurteilung des Knochengewebes kann mit invasiven Techniken erfolgen, wie beispielsweise mittels Knochenbiopsie und anschliessender histomorphometrischer Analyse. Zur Beurteilung der Knochendichte und -elastizität kommen nicht-invasive Techniken zum Einsatz, wie zum Beispiel Röntgen, Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA), periphere quantitative Computertomographie (pQCT) oder quantitativer Ultraschall (QUS). Beim DEXA handelt es sich um ein digitales Röntgenverfahren. Es werden dabei zwei energetisch leicht unterschiedliche Röntgenquellen eingesetzt. Materialien mit unterschiedlicher Dichte zeigen dabei, abhängig von der Energie der Röntgenstrahlung, differierende Schwächungscharakteristiken. Für jeden Messpunkt eines Röntgenbildes existieren also beim DEXA-Verfahren zwei Schwächungswerte für die beiden Röntgenenergien. Dementsprechend können im Vergleich zum herkömmlichen Röntgenverfahren nicht nur die allgemeine Schwächung durch den gesamten Körper gemessen, sondern auch verschiedene Materialien genauer unterschieden werden. Wichtig hierfür ist ein möglichst grosser Unterschied der jeweiligen Dichte. Die DEXA-Methode eignet sich auch zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, hierbei werden Knochen-, Fett- und Muskelmasse beurteilt. Wie beim herkömmlichen Röntgen geht aber die Information über die dreidimensionale Geometrie des Messobjektes verloren. Bei der

Computertomographie werden viele Röntgenbilder des Objekts aus den unterschiedlichsten Richtungen erstellt und nachträglich aus diesen vielen Abbildungen die verlorenen Volumeninformationen rekonstruiert. In der Regel setzen sich diese 3D-Rekonstruktionen aus Einzelschnitten (Schnittbildverfahren) zusammen. Auf diese Weise kann für jedes Volumenelement des Objektes (so genannte Voxel) eine Dichte ermittelt werden. Im Gegensatz zum herkömmlichen CT bestimmt das pQCT-Verfahren die absolute Dichte jedes Voxels sehr genau. pQCT Systeme beschränken sich in der praktischen Anwendung allerdings auf die Peripherie, also Arme, Beine oder Kopf.

Der QUS kann den Knochenstatus mittels Bestimmung der Ultraschallgeschwindigkeit und der Breitband-Ultraschallabschwächung erfassen. Beide Parameter zeigen eine Abhängigkeit von Knochendichte, -struktur und -art und stellen möglicherweise eine Alternative oder Ergänzung zu konventionellen densitometrischen Verfahren dar (Mohr et al., 2002).

Eine weitere Möglichkeit, den Knochenstoffwechsel nicht-invasiv zu beurteilen, ist die Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern in Serum- oder Urinproben (Seibel und Woitge, 1999; Delmas et al., 2000).

### **3.7 Knochenmarker**

Anhand biochemischer Knochenmarker lässt sich der Verlauf des Knochenstoffwechsels auf eine nicht-invasive Art und Weise während einer bestimmten Zeitspanne verfolgen. In der Humanmedizin werden die Knochenmarker routinemässig im Zusammenhang mit der Osteoporose in Klinik und Forschung diagnostisch eingesetzt. Es wird zwischen Markern der Knochenresorption und der Knochenbildung unterschieden (Liesegang, 2003). Die biochemischen Knochenstoffwechselmarker werden in die Blutbahn freigesetzt, teilweise in der Leber und der Niere metabolisiert und meist mit dem Urin ausgeschieden. Mit Hilfe verschiedener immunologischer Methoden können die Marker dann im Blut oder im Urin nachgewiesen werden. Die meisten in der Veterinärmedizin zur Bestimmung der Knochenmarker verwendeten Tests wurden für die Humanmedizin entwickelt und sind deshalb nicht tierartspezifisch. Zuerst müssten daher Referenzwerte für die einzelnen Spezies etabliert, sowie mögliche biologische Einflüsse auf die Knochenmarker-Konzentration untersucht werden. Um die Knochenmarkerwerte

richtig interpretieren zu können, sind die Überprüfung der Leber- und Nierenwerte (z.B. Kreatinin, Gamma-glutamyl-transferase) und die Standardisierung von Probenentnahme, -handling und -lagerung (Delmas, 2000) notwendig.

**Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Knochenmarker (nach Seibel et. al, 1997)**

	Herkunft	Analyse-Medium	Nachweis-Methode
<b>Knochenbildung</b>			
Osteocalcin (OC)	Knochen	Serum	RIA ,ELISA, IRMA
Alkalische Phosphatase (AP)	Leber, Darm, Knochen, Plazenta	Serum	Kolorimetrie
Knochenspezifische AP (BAP)	Knochen	Serum	ELISA, EIA, IRMA, Elektrophorese
<b>Knochenabbau</b>			
Pyridinolin (PYD)	Knochen, Knorpel, Haut, Weichteile	Serum/Urin	HPLC, ELISA, RIA
Deoxypyridinolin (DPD)	Knochen, Dentin	Serum/Urin	HPLC, ELISA, RIA
Carboxyterminales Telopeptid des Typ-I-Kollagens (CTX)	Knochen	Serum	RIA
Aminoterniales Telopeptid des Typ-I-Kollagens (NTX)	Knochen	Serum/Urin	EIA, ELISA, RIA
Hydroxyprolin (HYP)	Knochen, Knorpel, Haut, Weichteile	Serum/Urin	Kolorimetrie, HPLC

### 3.7.1 Marker der Knochenresorption

Die nützlichsten Marker der Knochenresorption sind Typ-I-Kollagen-Abbauprodukte. Beim Knochenabbau werden amino- und carboxyterminale Enden des Kollagenmoleküls zusammen mit den an ihnen haftenden Brückenproteinen freigesetzt (Liesegang, 2003). Man konnte vor kurzem spezifische, an N- oder C-terminalen Enden des Kollagenmoleküls befindliche Aminosäuresequenzen wie NTX bzw. ICTP und CTX nachweisen, die im Zuge der Knochenresorption abgespalten

werden. Sie eignen sich als Marker zum Nachweis des Abbaus von Typ-I-Kollagen (Guillemant et al., 2003).

Typ-I-Kollagen-Moleküle werden durch kovalent verknüpfte Aminosäuren, stammend von der Pyridinium-Familie, wie zum Beispiel Pyridinolin (PYD) und Deoxypyridinolin (DPD) stabilisiert, um Fibrillen zu formen. Sowohl DPD als auch PYD zeichnen sich durch eine hohe Spezifität für skelettale Gewebe aus. DPD stammt beinahe ausschliesslich von Knochenkollagen (Rosalki, 1998), während PYD in grösseren Mengen auch im Knorpel, in Sehnen und Bändern sowie im Narbengewebe und in Blutgefässen vorkommt (Robins, 1982). Beim Kollagenabbau gelangen diese Knochenmarker zu 40-50% in freier Form in die Blutzirkulation, während die restlichen 50-60% als Peptidbausteine zirkulieren (Schönau und Rauch, 1997). Beide Marker werden nicht im Körper metabolisiert, sondern über die Nieren ausgeschieden (Hata und Miura, 1994).

Hydroxyprolin (HYP) ist die dominierende Aminosäure des Kollagens. Sie entsteht durch posttranslationelle Modifikation aus Prolin. Dieser Prozess ist Vit. C-abhängig. HYP wird beim Kollagenabbau frei oder in gebundener Form in die Blutzirkulation abgegeben (Schönau und Rauch, 1997). Etwa 90% des HYP werden in der Leber abgebaut und der Rest über die Niere ausgeschieden (Calvo et al., 1996). Das im Urin nachweisbare HYP kann aus Knochen, Bindegewebe oder aus gelatine- und kollagenhaltiger Nahrung stammen. Deshalb ist HYP ein relativ unspezifischer Knochenabbaumarker (Swaminathan, 2001).

### **3.7.2 Marker der Knochenbildung**

Während des Knochenbildungsprozesses synthetisieren und sezernieren Osteoblasten, nicht-kollagenes Protein und Typ-I-Kollagen. Die synthetisierten Produkte gelangen teilweise als intakte Moleküle, teilweise als Bruchstücke in den Blutstrom.

#### **3.7.2.1 Totale alkalische Phosphatase**

Die totale alkalische Phosphatase (TAP) im Blut stammt sowohl von Zellen der Niere, der Leber, des Darmtrakts, der Placenta und des Knochens. Die Isoformen des Knochens und der Leber sind Produkte desselben Gens, unterscheiden sich aber in der posttranslationellen Glykosylierung, welche organspezifisch ist (Sanecki, 1990). In

der Humanmedizin wurde die Bestimmung der totalen AP seit vielen Jahren zur Überwachung von Behandlungen bei Personen mit Knochenstoffwechselerkrankungen eingesetzt. Seit aber die Möglichkeit besteht, die knochenspezifische AP (bAP) zu bestimmen, wird vorwiegend diese zu Diagnostikzwecken eingesetzt (Demers, 2001).

### **3.7.2.2 Knochenspezifische alkalische Phosphatase**

Dieser Knochenmarker ist ein zellmembran-assoziiertes Ektoenzym. Im Serum kann die knochenspezifische AP (bAP) mit Elektrophorese, nichtisotopem Immunoassay, Radioimmunoassay und Hitzeinaktivierung bestimmt werden (Hank et al. 1993). Die bAP wird von den Osteoblasten synthetisiert. Man nimmt an, dass bAP an der Calcifizierung des Skelettes und der Knochenbildung beteiligt ist. BAP katalysiert die Hydrolyse von Phosphatester an der Zelloberfläche der Osteoblasten. Dies führt zu einer hohen Phosphatkonzentration, welche für den Knochenbildungsprozess benötigt wird. Die bAP-Konzentration ist folglich erhöht während Phasen der Knochenbildung und des Knochenwachstums (Demers, 2001).

### **3.7.2.3 Osteocalcin (OC)**

Osteocalcin (OC) ist ein kleines, nicht-kollagenes Protein, das hauptsächlich von Osteoblasten synthetisiert und in die extrazelluläre Knochenmatrix integriert wird (Camarda et al., 1987). Es wird auch Vitamin-K-abhängiges Knochenprotein genannt (Price et al., 1976; Nishimoto und Price, 1979). OC ist ein gut erforschter Knochenmarker und es wurde gezeigt, dass bei OC-knockout-Mäusen die Knochenmasse ohne Auswirkung auf die Knochenresorptionsparameter ansteigt (Ducy et al., 1996). Es wurde festgestellt, dass das Mäuse-Genom drei Gene für OC enthält (Rahmann et al., 1993; Desbois et al., 1994). OG1 und OG2 werden nur im Knochen produziert, während das Dritte, das OC-abhängige Gen ORG, in der Niere transkribiert wird (Desbois et al. 1994). Desbois et al. (1994) vermuteten, dass das Protein, welches durch ORG kodiert ist, Nephrocalcin ist. Nephrocalcin ist ein Ca-bindendes Protein, das bei der Ca-Reabsorption und der Prävention einer Nephrolithiasis eine Rolle spielt (Desbois et al., 1994). Bei der Biosynthese von OC sind drei Vitamine involviert: Vit. K zur Gla-Rückstandsbildung (Hauschka et al., 1978), Vit. C für die Hydroxylierung von Prohydroxyprolin zu Hydroxyprolin (Hauschka



et al., 1989) und Vit. D für die Stimulation der OC-Produktion (Price et al., 1980). Ein Teil des neu synthetisierten OC wird an das Blut abgegeben, in dem es mit Hilfe eines Radioimmunoassay gemessen werden kann (Hauschka et al., 1989) und im Blut als intaktes Molekül oder auch in Fragmenten vorkommt. Es ist nicht bekannt, ob OC während der Knochenresorption oder erst im Blut fragmentiert wird, aber man nimmt an, dass auch Bruchstücke mit Hilfe des RIA erfasst werden (Lepage et al., 2001). Osteocalcin ist ein spezifisches Produkt der Osteoblasten und deshalb ein sehr zuverlässiger Knochenmarker (Seibel et al. 1997)

### **3.7.3 Knochenmarker bei verschiedenen Tierarten**

#### **3.7.3.1 Knochenmarker beim Hund**

Tests, die in der Humanmedizin verwendet werden, um Typ-I-Kollagen-Abbauprodukte im Urin nachzuweisen, zeigen eine spezifische Kreuzreaktion mit Typ-I-Kollagen-Abbauprodukten des Hundes. Analysiert wurden dazu PYD, DPD, CTX und NTX. Die Resultate zeigen, dass der Gebrauch von kommerziellen Testkits zur Analyse der Knochenresorptionsmarker beim Hund durchaus aussagekräftig sind (Allen et al., 2000). In derselben Studie zeigten Allen et al. (2000), dass die Konzentrationen verschiedener Knochenmarker beim Hund altersabhängig sind. Junge Hunde weisen gegenüber adulten Tieren deutlich höhere Knochenresorptionsmarker-Konzentrationen auf. Eine Studie von Bürki (2000) mit jungen Zwerg- und Königspudeln zeigte, dass das OC ab der 20. Lebenswoche anstieg und ab der 36. Woche wieder absank. Der OC-Konzentrationen waren bei den Königspudeln tendentiell höher als bei den Zwergpudeln, der Unterschied zwischen den beiden Rassetypen war jedoch zu keinem Zeitpunkt des Versuches signifikant. Von Liesegang et al. (1999) wurde untersucht, wie sich die Konzentrationen der Knochenmarker bei Hunden im Verlaufe des Tages und vor und nach der Fütterung ändern. Bis 8 h nach der Fütterung stieg HYP signifikant an, verglichen mit den Werten vor der Fütterung. Die DPD und die PYD sanken im Zeitraum vor der Fütterung bis 6 h danach und stiegen anschliessend wieder an. Das ICTP sank nach der Fütterung für 8h langsam ab, stieg danach aber bald wieder auf Werte, die vor der Fütterung gemessen wurden. Über den gesamten Tag hinweg sank OC langsam ab, stieg dann in der Nacht wieder zum Ausgangswert an. Daraus wurde geschlossen, dass HYP von der Fütterung abhängig ist und bei PYD, DPD

und OC eine tageszeitliche Schwankung besteht. Somit muss der Zeitpunkt der Messung bei der Auswertung von Daten immer mitberücksichtigt werden (Liesegang et al., 1999). In einer weiteren Studie, welche die circadiane Rhythmik der Knochenmarker bei Hunden untersuchte, wurde festgestellt, dass auch ICTP und bAP einem circadianen Rhythmus unterliegen. Kein klarer Rhythmus war für NTX ersichtlich (Ladlow et al., 2002). In einer Studie von Breur et al. (2004) wurden verschiedene Rassen bezüglich der Konzentrationsunterschiede von bAP und ICTP verglichen. Es wurden die entsprechenden Werte bei Deutschen Spitzen und Irischen Wolfshunden gemessen und anschliessend mit den Referenzwerten von Beaglen verglichen. Dabei wurde herausgefunden, dass sich die Serum-Konzentrationen von bAP und ICTP zwischen den Rassen nicht unterschieden und für alle Hunderassen dieselben Referenzwerte verwenden werden könnten (Breur et al., 2004). Verglichen mit normalen Hunden wiesen Hunde mit Osteoarthritis, rheumatischer Arthritis und Ruptur/Überdehnung des cranialen Kreuzbands eine signifikant höhere OC-Konzentration auf (Arican et al., 1996). Arican et al. (1996) stellten ebenfalls fest, dass keine Korrelation zwischen Knochenmarker und Knorpelstoffwechsel besteht.

### **3.7.3.2 Knochenmarker bei der Katze**

Zur Bestimmung der bAP bei Katzen kann eine Weizenkeim-Lectin-Fällung oder ein humaner ELISA verwendet werden. Beim Vergleich der bei beiden Tests erhaltenen bAP-Konzentrationen stellte man eine sehr gute Korrelation fest. Zur Messung von feline ICTP im Urin eignet sich ein humaner ELISA gut. Dieser weist eine sehr gute Kreuzreaktivität auf und zeigt eine gute Korrelation mit DPD im Urin. DPD kann bei Katzen im Urin mit HPLC gemessen werden. DPD im Serum könnte mit einem humanen ELISA gemessen werden, zeigt aber sehr unbefriedigende Resultate bei Katzen (Delaurier et al., 2002). Delaurier et al. (2002) stellten fest, dass Katzen, die an FORL (Feline odontoklastischen resorptiven Läsionen) erkrankt waren, keine systemischen Veränderungen des Knochenstoffwechsels zeigten. Man schliesst daraus, dass die bei dieser Krankheit auftretenden Veränderungen der Osteoklastenaktivität lokal das Mikromilieu des Mauls betreffen (Delaurier et al., 2002). Bei von Archer et al. (1996) untersuchten hyperthyreoiden Katzen war die AP markant erhöht gegenüber gesunden Katzen. P war bei 35% dieser Katzen erhöht, das ionisierte Ca war bei 50% dieser Tiere erniedrigt. Es wurde daraus geschlossen,

dass hyperthyreoide Katzen einen veränderten Knochenstoffwechsel haben, jedoch ist dieser normalerweise klinisch nicht relevant (Archer et al., 1996).

### **3.7.3.3 Knochenmarker beim Schwein**

Schweine weisen wegen des gewünschten schnellen Wachstums häufig ernährungsbedingte osteoartikuläre Erkrankungen wie Rachitis oder Osteomalazie auf. OC und bAP wurden bei Schweinen auf ihre Eigenschaften als Knochenstoffwechselmarker getestet (Carter et al., 1996). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass OC seinen Zweck als Knochenmarker besser erfüllt als bAP. Eine weitere Studie ergab, dass die Gabe von hohen Ascorbinsäure-Dosen keine positive Wirkung auf den Knochenmetabolismus bei Schweinen hat (Pointillart et al., 1997). 35 Monate alte multipare Schweine zeigten 12 Monate nach Ovariectomie einen vorübergehenden Anstieg der TAP (Scholz-Ahrens et al., 1996). Im Vergleich dazu zeigten nullipare 9 Monate alte Tiere keinerlei Veränderungen der Knochenmarker-Werte in einem Zeitraum von 20 Monaten. Tsutsumi et al. (2004) stellten fest, dass die Konzentrationen von OC und NTX während des Tages variieren. OC erreichte sein höchstes Level um 18.00, NTX hingegen zwischen 3.00 und 6.00 Uhr. Den tiefsten OC-Wert konnte man um 6.00 Uhr bestimmen, NTX erreichte jeweils zwischen 12.00 und 15.00 Uhr seinen Tiefpunkt. Bei laktierenden Schweinen sinkt die bAP zu Beginn der Laktation ab, während CTX ansteigt (Liesegang et al., 2005). In einer weiteren Studie von Liesegang et al. (2002) wurde untersucht, ob bei Schweinen im Wachstum, die eine vegetarische Diät erhalten haben, ein substantieller Knochenverlust auftritt. Verglichen wurde mit Tieren, welche eine mit Fisch angereicherte Diät erhalten haben. Beiden Rationen wurde Phytase zugegeben. Die Resultate zeigten, dass eine rein vegetarische Diät einen signifikanten Knochenverlust und eine höhere Knochenbildungsrate induzierte, im Gegensatz zu der mit Fisch angereicherten Diät. Bei Absetzferkeln wurde festgestellt, dass eine P-defiziente Futterration einen Knochenverlust verursacht (Liesegang et al., 2002).

### **3.7.3.4 Knochenmarker beim kleinen Wiederkäuer**

Liesegang et al. (2005) stellten fest, dass die Vitamin D-Konzentration im Blut sowohl bei Schafen wie auch bei Ziegen im Wachstum, die ein Futter mit hoher Ca-

Konzentration erhielten, tiefer war als bei den Tieren der Kontrollgruppe, die eine Ration mit bedarfsgerechter Ca-Konzentration bekamen. Die Ration, die den Kontrollgruppen gefüttert wurde, also eine bedarfsgerechte Ca-Konzentration enthielt, schien die aktive Ca-Absorption via Vitamin D zu fördern, während die hochdosierte Ca-Ration zu einem höheren scheinbar verdauten Ca-Gehalt führt. In der gleichen Studie von Liesegang et al. (2005) wurde festgestellt, dass Ziegen im Wachstum, verglichen mit Schafen im Wachstum signifikant höhere OC- und ICTP-Konzentrationen aufwiesen. Mittels peripherer quantitativer Computertomographie wurde in dieser Studie festgestellt, dass bei den Tieren, die eine hohe Ca-Konzentration erhielten, die Knochendichte, verglichen mit den Kontrollgruppen, mit der Zeit anstieg. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde diesbezüglich aber nur bei den Schafen in der 2. Woche des Versuches beobachtet. Scott et al. (1993) untersuchten den Zusammenhang zwischen DPD-, PYD- und OC-Konzentrationen und den Längenveränderungen des Metatarsus von wachsenden Lämmern. Die OC-Konzentrationen korrelierten während zwölf Wochen mit der Knochenwachstumsrate. Keine Korrelation bestand sowohl zwischen der PYD- als auch der DPD-Ausscheidung und dem linearen Knochenwachstum. Hingegen konnte eine Korrelation zwischen der PYD- und DPD-Ausscheidung und der Wachstumshormonkonzentration sowie der Gewichtsentwicklung gezeigt werden. In einer weiteren Studie von Scott et. al. (1997) wurden wachsende Tiere mit vier verschiedenen Rationen gefüttert. Die erste Ration hatte einen niedrigen Stickstoff- und P-Gehalt, die zweite einen niedrigen Stickstoff- und hohen P-Gehalt, die dritte enthielt viel Stickstoff und wenig P und die vierte enthielt viel Stickstoff und P. Bei den Lämmern, welche die beiden Rationen mit wenig P erhielten, war die OC-Konzentration erniedrigt und die bAP-Konzentration erhöht. Diese Tiere waren bei der Schlachtung leichter und die Mineralisation sowie Gewicht des Knochens verringert. Die Reduktion des Futterstickstoffgehaltes schien keinen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zu haben. Auch eine Studie von Corlet und Care (1988) konnte erniedrigte OC-Konzentrationen nach P-armen Fütterung aufzeigen. Bei einer Studie mit erstmalig trächtigen Tieren von Liesegang et al. (2005) stiegen die mittleren ICTP- und CTX-Konzentrationen in der ersten Woche pp. bei Schafen und Ziegen an. In der zweiten Woche pp. sanken die Konzentrationen beider Marker wieder auf die frühen Trächtigkeitswerte ab. Im Gegensatz dazu nahmen die mittleren OC-Werte während der ersten Woche pp. kontinuierlich ab und begannen in der zweiten

Woche pp. wieder anzusteigen. Die mittlere bAP-Aktivität sank während der Trächtigkeit ab, erreichte bei den Ziegen eine Woche pp. und bei den Schafen vier Wochen pp. einen Tiefpunkt, anschliessend begann sie wieder anzusteigen. Die  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  -Konzentrationen erreichten in der ersten Woche pp. einen Peak und sanken danach auf die Höhe der frühen Trächtigkeitswerte ab. Verglichen mit den Schafen waren die Vitamin D-Konzentrationen bei den Ziegen signifikant höher zwischen einer Woche pp. und sechs Monaten pp.. Bei beiden Tierarten sanken ab dem vierten Trächtigkeitsmonat bis eine Woche pp. sowohl die Knochendichte wie auch der Mineralstoffgehalt des Knochens ab. Bei der Ziege stieg anschliessend der Mineralstoffgehalt bis einen Monat nach der Geburt wieder an, während beim Schaf dieser Anstieg bis zum dritten Monat nach der Geburt dauerte. Die Knochendichte erreichte im Verlaufe der Laktation wieder denselben Wert, wie zum Zeitpunkt des vierten Trächtigkeitsmonats. Die Schafe wiesen während der gesamten Versuchsdauer einen signifikant höheren Mineralstoffgehalt auf als die Ziegen. Ebenfalls signifikant höher war die Knochendichte beim Schaf während des vierten und fünften Trächtigkeitsmonats.

Die resorptive Phase des Knochenumbaus ist verstärkt während der Trächtigkeit und der frühen Laktation. Sie ist mit dem Prozess der Knochenbildung nicht gekoppelt. Dies ermöglicht dem Tier ein Erreichen des Ca-Gleichgewichts auf Kosten des Knochens. Der erhöhte Knochenumbau während der Laktation repräsentiert wahrscheinlich einen physiologischen Mechanismus, der dabei hilft, die mütterliche Knochensubstanz, die durch den hohen Ca-Bedarf des Fötus und der Milchbildung in der späten Trächtigkeit und der frühen Laktation verloren wurde, zu ersetzen (Liesegang et al., 2005). In einer Vergleichsstudie von Liesegang et al. (2007), die den Verlauf der Knochenmarker-Konzentrationen während der zweiten Trächtigkeit und der Laktation verfolgte, wurde beobachtet, dass die Knochenresorptionsmarker im Vergleich zum vorherig erwähnten Versuch bereits im letzten Trächtigkeitsmonat anstiegen, aber dann während der ersten Tage pp. erhöht blieben. Zum selben Zeitpunkt wurde anhand der Knochendichte und des Mineralstoffgehaltes festgestellt, dass weniger Ca im Knochen eingelagert war, als der Abfall der OC- Konzentration und die Aktivität der bAP vermuten lassen würde. Diese sogenannte „frühe, durch die Laktation verursachte Osteoporose“ ist reversibel und gemäss Liesegang et al. (2005) während des ersten Reproduktionszyklus deutlich ausgeprägter.

### **3.7.3.5 Knochenmarker beim Rind**

In einer Studie von Liesegang et al. (1998), welche die Knochenmarkerkonzentrationen von Kühen mit Symptomen einer Gebärpause mit denen von Tieren ohne Symptome verglich, wurde festgestellt, dass bei beiden Gruppen die gemessenen Knochenmarkerwerte nach der Geburt anstiegen. HYP erreichte einen Peak im Urin am Tag 14 nach der Geburt, DPD am Tag 9. Die Serum- ICTP-Werte stiegen bis zum Tag 5 an. Die Tiere mit Gebärpasesymptomen wiesen am Tag 5 pp. einen signifikant höheren HYP-Wert im Urin auf, als diejenigen ohne Symptome. Sowohl die ICTP- wie auch die DPD-Werte variierten zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den beiden Gruppen. Diese Studie zeigte auf, dass sich diese drei Knochenmarker gut dazu eignen, den Knochenabbau bei Kühen in der Laktationsphase zu verfolgen. Eine weitere Studie von Liesegang et al. (2000) ergab, dass OC bei laktierenden Kühen nach der Geburt signifikant abfiel, während das ICTP anstieg. Dieselbe Studie zeigte auch, dass bei laktierenden Kühen, die eine höhere Milchleistung aufwiesen, das ICTP nach der Geburt auf einen höheren Wert anstieg. Daraus ist zu schliessen, dass Kühe mit höherer Milchleistung mehr Calcium mobilisieren als jene mit einer tieferen. Davicco et al. (1990) konnten ebenfalls den Abfall von OC nach der Geburt aufzeigen. OC kann somit als viel versprechender Marker der Knochenformation bei der Milchkuh bezeichnet werden. Holtenius et al. (2005) massen während eines 12-monatigen Zeitraums pp. die OC- und die CTX-Konzentrationen bei Kühen. Sie stellten während der Laktationszeit starke Schwankungen der Knochenmarkerkonzentrationen fest, die jedoch nicht mit der Milchproduktion erklärbar waren. Eine Veränderung von Knochenmarkerwerten konnte bei Kühen festgestellt werden, die in den Wintermonaten mit ultravioletter Strahlung behandelt wurden. Die AP war bei UV-bestrahlten Tieren deutlich tiefer als bei nicht bestrahlten. Gemäss diesen Resultaten wäre eine Behandlung mit ultravioletter Strahlung während der Wintermonate eine Möglichkeit, Knochenstoffwechselerkrankungen bei trockengestellten Kühen vorzubeugen (Philipov, 1992).

### **3.7.3.6 Knochenmarker beim Pferd**

Das Alter spielt in Bezug auf die Knochenmarker beim Pferd eine grosse Rolle. Es besteht zwischen dem Alter und der bAP, gemessen im Serum, eine negative Korrelation. Ein deutliches Absinken der Aktivität ist vor allem während der ersten

drei Lebenswochen feststellbar (Hank et al, 1993). Nach dem ersten Lebensjahr ist die bAP mit Hilfe der Elektrophorese nur noch sehr schwierig zu messen (Thorén-Tolling, 1988). Bei neugeborenen Fohlen macht die bAP 92% der totalen Serum-AP aus. Bei fünfjährigen Pferden dagegen nur noch 20% (Price et al., 1976). Auch zwischen dem OC und dem Alter besteht eine negative Korrelation. Während der ersten 30 Lebensmonate wurde ein deutliches Absinken der OC-Konzentrationen festgestellt. Dies ist als eine signifikante Verlangsamung des Knochenbildungsprozess bei adulten Pferden verglichen mit den Fohlen zu interpretieren (Lepage et al., 1992). Bezüglich des Geschlechts konnte bei Warmblutpferden unter 5 Jahren kein signifikanter Einfluss auf die OC-Konzentrationen festgestellt werden (Lepage et al., 1992). Zwischen vier verschiedenen Pferderassen konnte zwar keine signifikante Differenz der OC-Konzentrationen ermittelt werden (Lepage et al., 1997), aber bei Kaltblütern ist eine tiefere Knochenumbaurate zu verzeichnen als bei Warmblutpferden. Wahrscheinlich ist diese Diskrepanz durch morphologische und physiologische Eigenschaften dieser Pferde zusammen mit unterschiedlichen Fütterungs- und Arbeitsweisen zu erklären. OC-Konzentrationen zeigen bei ausgewachsenen Pferden ein zweiphasiges Muster (Lepage et al., 1991; Black et al., 1999). Während des Tages sind die OC-Niveaus konstant, aber sie unterliegen signifikanten Variationen während der Nacht. Um 20.00 Uhr wird ein Minimal- und um 5.00 Uhr ein Maximalwert erreicht. Saisonal variieren die OC-Konzentrationen mit deutlichem Absinken im November und deutlichem Ansteigen im Dezember und Januar (Mäenpää et al., 1988) Diese saisonale Variabilität wird durch eine teilweise Verlangsamung des Knochenstoffwechsels, verursacht durch den Transfer von der Weide in den Stall, erklärt. Es wird angenommen, dass es dabei zu einem Absinken der physischen Aktivität und der Thyroxinkonzentration im Serum kommt. Andere Studien zeigen ein Ansteigen der OC-Konzentrationen bei Jährlingen und bei zweijährigen Vollblutpferden im Frühling (Price et al., 2001; Jackson et al., 1998). In mehreren Studien versuchte man festzustellen, ob variierende OC-Konzentrationen durch Cortisol beeinflusst werden (Hope et al., 1993; Geor et al., 1995; Black et al., 1999; Grafenau et al., 1999), aber keine konnte einen Zusammenhang zwischen Osteocalcin und Cortisol nachweisen. Es wurden auch Studien durchgeführt, bei welchen die OC-Konzentrationen in spezifischen Situationen gemessen wurden. Beispielsweise wurde festgestellt, dass beim Absetzen von Fohlen ein temporärer

Abfall auftritt (Fletcher et al., 1998). Zweijährigen Quarter Horses im Renntraining wurde intramuskulär ein exogenes equines Somatotropin gespritzt, wodurch IGF-1 und OC anstiegen (Julen Day et al., 1998). Bei einer intramuskulären Injektion von Triamcinolonacetonid (Glukokortikoid) sinkt die Konzentration von OC innerhalb von 24-48 h (Lepage et al., 1993). Bei 7 von 10 Pferden in dieser Studie war OC nach 28 Tagen wieder auf den Ausgangswert vor der Injektion abgesunken. Geor et al. (1995) zeigten, dass die Serum-OC-Konzentration nach einer intravenösen, intramuskulären oder oralen Dexamethason-Applikation innert von 12 h markant absank und innerhalb von drei Tagen wieder zum Ausgangswert zurückkehrte. Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb von 24h nach einer Allgemeinanästhesie die Plasma-OC-Konzentration signifikant absank. Daraus wurde geschlossen, dass diese während der ersten vier Tage nach der Allgemeinanästhesie nicht als Marker für die Osteoblasten-Aktivität verwendet werden sollte (Grafenau et al., 1999). In dieser Studie wurde ebenfalls deutlich, dass nicht die Art der Operation sondern die Dauer der Anästhesie einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Konzentrationsabfalls hat. Tiefere OC-Werte wurden auch bei ruhiggestellten Pferden festgestellt. Dies konnte durch eine vorübergehende Verlangsamung der Osteoblastenaktivität erklärt werden (Mäenpää et al., 1988; Hoeckstra et al., 1999). Eine andere Studie aber zeigte, dass 3 Monate ohne Konditionstraining bei hoch trainierten Araberpferden keine Veränderung der OC-Konzentration verursachte (Porr et al., 1998). Bei untrainierten Quarter Horses, die ins Training genommen wurden, konnte ein Abfall der OC-Konzentrationen bis zum Tag 42 beobachtet werden, gefolgt von einem Anstieg (Nielsen et al., 1998). Auch der Effekt der unterschiedlichen Fütterung wurde untersucht. Pferde, die eine Glucosamin-supplementierte Diät erhielten (Nielsen et al., 1998), wiesen eine höhere OC-Konzentration auf als Fohlen, die eine Diät mit einem tiefen Kupfergehalt erhielten (Hurtig et al., 1991). Keine OC-Variationen waren bei der Fütterung von Rationen mit niedrigen oder hohen Ca-Gehalten feststellbar (Porr et al., 1998). Beim Auftreten von verschiedenen Krankheiten wurden ebenfalls die OC-Konzentrationen untersucht. Bei einer generalisierten Dyschondroplasie und einer vertebrealen Epiphysiolysis ist die OC-Serum-Konzentration ungefähr halb so gross wie der übliche, dem Alter entsprechenden, Wert (Girard et al., 1997). Bei Pferden konnte gezeigt werden, dass die ICTP-Konzentrationen bei zunehmendem Alter absinken. Dies geschieht während des ersten Lebensjahres am ausgeprägtesten (Price et al., 1995; Lepage et al., 1998). Kaltblüter haben einen



höheren ICTP-Wert als Warmblutpferde und das Geschlecht spielt, sofern der Sexualstatus der Stuten ausser Acht gelassen wird, keine Rolle (Lepage et al., 1998). Bei den Kaltblütern wurden tiefere OC- und höhere ICTP-Konzentrationen gemessen als bei Warmblütern. Daraus ist zu schliessen, dass die Konzentrationen von OC und ICTP durch den Pferdetyp beeinflusst werden und vielleicht einen physiologischen Unterschied des Knochenstoffwechsels der beiden Typen reflektieren. Wenn man das Verhältnis OC:ICTP betrachtete, war dieses bei Warmblütern höher als bei Kaltblütern. Da die Warmblüter im Gegensatz zu den Kaltblütern täglich trainiert wurden, könnte der Unterschied des Verhältnisses OC:ICTP auch darauf hinweisen, dass sich tägliche Bewegung positiv auf den Knochenstoffwechsel auswirkt und sich das Skelett bei der Arbeit dem mechanischen Stress anpasst (Lepage et al., 1998).

In einer Studie wurden Vollblutstuten während 12 Monaten beobachtet, dabei konnte festgestellt werden, dass im Frühling vorübergehend ein Anstieg von ICTP festzustellen war, welcher durch den Beginn der Reproduktionsaktivität erklärt wurde (Jackson et al., 1995). Price et al. (1995) konnte zeigen, dass die ICTP-Konzentrationen bei Pferden mit entwicklungsbedingten orthopädischen Erkrankungen signifikant erhöht waren.

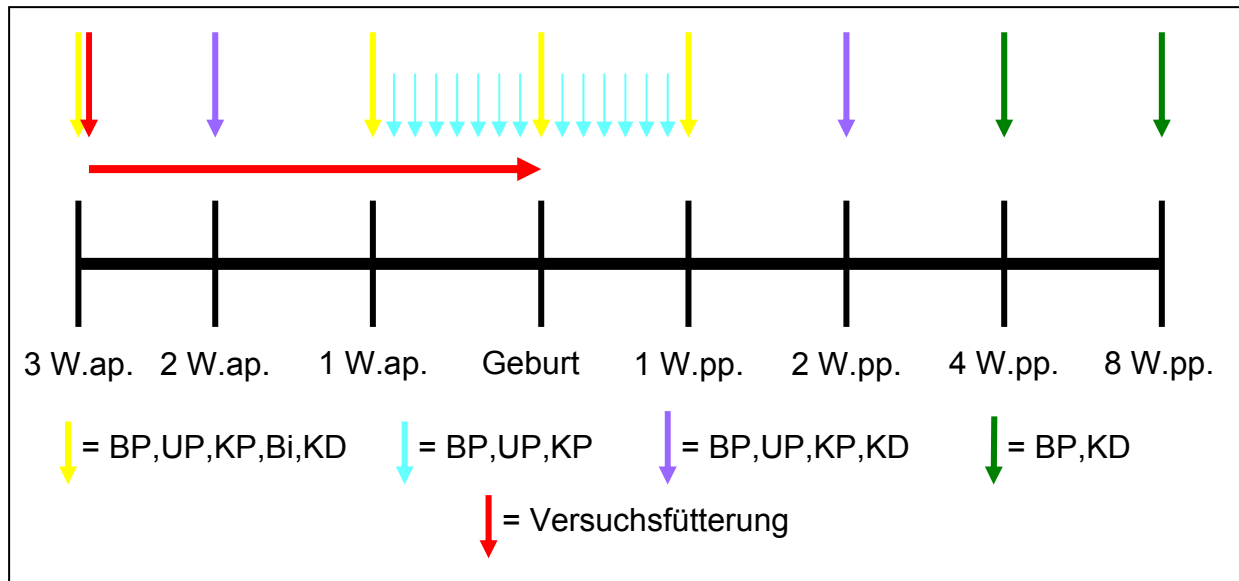
## 4 Material und Methoden

### 4.1 Versuchsanordnung

Zehn ostfriesische Milchschafe und 12 Saanenziegen wurden vier Wochen vor dem berechneten Geburtstermin in Einzelboxen eingestallt. Die Tiere wurden je in eine Versuchs- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Bei den Schafen handelte es sich dabei folglich um fünf Tiere, bei den Ziegen um sechs Tiere pro Gruppe. Drei Wochen vor dem errechneten Geburtstermin wurden die Tiere angefüttert. Vor der Anfütterung wurden Nullproben gewonnen, das heisst von allen Tieren wurden eine Blut-, eine Urin- und eine Kotprobe entnommen sowie die Knochendichte gemessen. Den Ziegen wurde zusätzlich eine Biopsie des Colon descendens entnommen.

Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten eine bedarfsgerechte Ration bezüglich Energie und Protein mit Emd und proteinreichem Kraftfutter. Über das Kraftfutter wurde auch die Mineralstoff- und Vitaminergänzung realisiert. Dem Kraftfutter der Versuchsgruppe wurde bis zur Geburt Calciumcarbonat (2.5x Bedarf) beigemischt. (siehe 2.3. Futter und Fütterung). Zwei Wochen vor dem errechneten Geburtstermin wurden erneut Blut-, Kot- und Urinproben entnommen und die Knochendichte gemessen. Ab einer Woche ap. wurden täglich bis zur Geburt Blut-, Urin- und Kotproben entnommen. Zu Beginn dieser täglichen Probenentnahmen wurde zusätzlich die Knochendichte bestimmt und bei den Ziegen das Colon descendens biopsiert. (Abbildung 6)

Unmittelbar nach der Geburt wurden eine Blut- und eine Kolostrumprobe sowie eine Biopsie aus dem Colon descendens (nur Ziegen) entnommen und die Knochendichte bestimmt. In der ersten Woche nach der Geburt wurden täglich Blut-, Urin- und Kotproben entnommen und sieben Tage postpartum (pp.) zusätzlich nochmals die Knochendichte gemessen und bei den Ziegen das Colon descendens biopsiert. Zwei Wochen pp. wurde eine Blut-, eine Kot- und eine Urinprobe entnommen und die Knochendichte gemessen, nach vier Wochen pp. wurden eine Blutprobe entnommen und die Knochendichte bestimmt. Nach acht Wochen pp. wurde nochmals eine Blutprobe entnommen sowie die Knochendichte gemessen. (Abbildung 6)



**Abbildung 6: Probenentnahme- und Untersuchungsschema (BP=Blutprobe, Bi=Biopsie, UP=Urinprobe, KD=Knochendichte, KP=Kotprobe, Ko=Kolostrum)**

## 4.2 Versuchstiere und Haltung

Die ostfriesischen Milchschafe und die Saanenziegen waren zwischen vier und sechs Jahre alt. Das Körpergewicht kurz vor der Geburt lag bei den Ziegen bei durchschnittlich 95,2 ( $\pm 1,5$ ) kg und bei den Schafen bei 101 ( $\pm 2,01$ ) kg. Gleich nach der Geburt wogen die Ziegen durchschnittlich 78,33 ( $\pm 2,22$ ) kg und die Schafe 81 ( $\pm 2,31$ ) kg. Die Ziegen wurden während des ganzen Versuches einzeln eingestallt. Die Schafe standen bis zum Tage der Geburt einzeln, danach mit ihren jeweiligen Lämmern zu zweit in Boxen.

## 4.3 Futter und Fütterung

Ziegen und Schafe erhielten zweimal täglich Emd und Kraftfutter (UFA 765, Herzogenbuchsee, Schweiz). Die Futtermenge wurde vor und nach der Geburt bedarfsgerecht angepasst (Tabelle 2). Zusätzlich wurden den Tieren der Versuchsgruppe vor der Geburt jeweils 42 g Calciumcarbonat-Pulver/Tag (16,8 g Ca) ins Kraftfutter gemischt, diese Menge entspricht zusammen mit dem Ca-Gehalt der Emd- und Kraftfuttermenge dem 2,5-fachen täglichen Ca-Bedarf einer Ziege oder eines Schafes.

Tabelle 2: Futterrationen (g/Tag)

		Schf ohne Ca-Supplementation	Schf mit Ca-Supplementation	Zge ohne Ca-Supplementation	Zge mit Ca-Supplementation
<b>Vor Geburt</b>	Emd	2000 g	2000 g	2000 g	2000 g
	KF	300 g	300 g	400 g	400 g
	CaCO <sub>3</sub>	-----	42 g	-----	42 g
<b>Nach Geburt</b>	Emd	2400 g	2400 g	2400 g	2400 g
	KF	500 g	500 g	700 g	700 g
	CaCO <sub>3</sub>	-----	-----	-----	-----

## 4.4 Probenentnahme

### 4.4.1 Blutentnahme

Das Blut wurde morgens jeweils vor der Fütterung mittels Vacutainer-System (9 ml Vollblut und 6 ml Vollblut) (Vacuette® Greiner Bio-One Vacuette Schweiz GmbH, St. Gallen, Schweiz) aus der Vena jugularis externa entnommen, bis zur vollständigen Koagulation stehen gelassen und anschliessend 10 min bei 1580 g zentrifugiert (Kühlzentrifuge Sigma 4K10, Sigma Laborzentrifugen AG, Osterode am Harz, Deutschland). Das so gewonnene Serum aus dem 9 ml Serumröhrchen wurde sofort abpipettiert und auf zwei Polyethylenröhrchen verteilt. Das Serum des 6 ml-Röhrchen wurde in ein drittes Röhrchen abpipettiert. Zuvor wurde aber in dieser Probe die Bestimmung des ionisierten Ca durchgeführt. Zwei der Röhrchen wurden bis zur Analyse bei -20°C eingefroren, das dritte bei -80°C.

### 4.4.2 Harnentnahme

Der Harn wurde ebenfalls morgens vor der Fütterung mittels eines 100 ml Plastikbechers spontan aufgefangen, in ein 10 ml Plastikröhrchen abgefüllt und bei -20°C eingefroren.

#### **4.4.3 Kotentnahme**

Der Kot wurde morgens zum gleichen Zeitpunkt wie die anderen Proben mittels eines 100 ml Plastikbechers spontan aufgefangen und bei -20°C eingefroren.

#### **4.4.4 Biopsie**

Die Schleimhautbiopsien wurden unter Sichtkontrolle mit einem mit Biopsiezange ausgerüsteten Endoskop (PCF-20, Olympus) entnommen. Dabei wurde das Tier durch einen Helfer fixiert und das Endoskop 40 cm (Markierung an der Gummihülle des Gerätes) durch den Anus in den Dickdarm eingeführt. Es wurden pro Entnahmezeitpunkt jeweils vier Proben von 1,5 – 2,0 mm Durchmesser entnommen. Zwei Proben wurden anschliessend in 4%iges und neutral gepuffertes Formalin gegeben, die anderen 2 Biopsien wurden kurzzeitig in Stickstoff gelagert und danach bei -80°C eingefroren.

### **4.5 Knochendichtemessung**

Die Tiere wurden zur Messung in Seitenlage auf einen in der Höhe verstellbaren Tisch gelegt. Nach dem Messen der Länge des Metatarsus wurde die Knochendichte am linken Metatarsus mit Hilfe eines peripheren quantitativen Computertomographs (Stratec XCT 960A bone scanner, Stratec Medizinaltechnik GmbH, Pforzheim, Germany) bestimmt. Gemessen wurde in der Mitte der Diaphyse.

### **4.6 Laboranalysen**

#### **4.6.1 Analyse des Futters**

Vor Beginn des Versuches wurden Emd- und Kraftfutterproben mittels erweiterter Weenderanalyse im Labor des Instituts für Tierernährung der Vetsuisse Fakultät Zürich auf Trockensubstanz (TS), Rohasche (RA), Rohprotein (RP), Rohfaser (RF), Rohfett (RL), Säure-Detergenz-Faser (ADF), Neutral-Detergenz-Faser (NDF), Säure-Detergenz-Lignin (ADL), HCL-unlösliche Asche, Calcium (Ca), Magnesium (Mg) und Phosphor (P) untersucht (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Rohnährstoff- und Mineralstoffgehalt der verwendeten Futtermittel (TS auf OS bezogen, restliche Parameter auf TS bezogen).**

PROBE	TS	RA	RP	RF	RL	HCl-unl.A.	Ca	Mg	P	ADF	ADL	NDF
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<b>EMD</b>	91,80	8,11	15,54	26,33	2,80	1,33	0,59	0,20	0,33	35,75	3,84	65,43
<b>KF</b>	5,42	5,42	13,31	6,93	6,15	0,43	0,69	0,19	0,46	9,04	1,89	26,74
<b>KF CaCO<sub>3</sub></b>	17,03	17,03	11,46	6,42	4,92	0,46	6,23	0,14	0,34	7,02	1,32	19,42

TS = Trockensubstanz, RA = Rohasche, RP = Rohprotein, RF = Rohfaser, RL = Rohfett, HCL-unl.A. = HCL-unlösliche Asche, Ca = Calcium, Mg = Magnesium, P = Phosphor, ADF = Säure-Detergenz-Faser, ADL = Säure-Detergenz-Lignin, NDF = Neutral-Detergenz-Faser

## 4.6.2 Analysen im Serum

### 4.6.2.1 Bestimmung der blutchemischen Parameter

Die Bestimmung der in Tabelle 4 aufgeführten Parameter erfolgte mit Hilfe eines Autoanalyzers (Cobas Mira Roche-Autoanalyzer, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz).

**Tabelle 4: Bestimmung der blutchemischen Parameter**

Parameter	Testkit	Methode
GOT	AXON00020	UV-Test
AP	AXON00034	Farbtest
GGT	Roche 2016788	UV-Test
GPT	AXON00024	UV-Test
GLDH	DiaSys 1 2411 99 10 021	UV-Test
Harnstoff	AXON00072	UV-Test
Protein	Roche 1553836	Farbtest
Albumin	AXON00078	Farbtest
Kreatinin	Roche 1489291	Farbtest

GOT= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, AP=Alkalische Phosphatase, GGT= Gamma-Glutamyl-Transferase, GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GLDH= Glutamatdehydrogenase

#### **4.6.2.2 Bestimmung von Osteocalcin**

Die Osteocalcin-Konzentrationen wurden mit einem EIA – Testkit (Metra®OC+EIA, Quidel Corporation, Santa Clara California) bestimmt. Der Test wurde mit Hilfe von Osteocalcin- beschichteten Streifen, einem HRP–konjugierten Mäuse-Osteocalcin–Antikörper und, um das Osteocalcin im Serum zu quantifizieren, einem TMB-Substrat, durchgeführt.

#### **4.6.2.3 Bestimmung von PTH und 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD**

PTH wurde mit einem ELISA-Testkit (Bovine Intact PTH ELISA, Immunotopics, Calle Negocio, California) bestimmt. Der Test wurde mit Hilfe einer mit Streptavidin beschichteten Mikrotiterplatte, zwei Antikörperlösungen und einem ELISA-Lesegerät durchgeführt.

Die Bestimmung des 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD im Serum erfolgte mit einem Radioimmunoassay (RIA) (Gamma-B 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD RIA, Immuno-diagnostics systems limited, Boldon UK). In den entfetteten Proben wurde 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD durch hochspezifische monoklonale Antikörper von potentiell kreuzreagierenden Metaboliten abgetrennt. Anschliessend wurde das Immunoextraktionsgel gewaschen und in Teströhrchen gegeben. Über Nacht wurde mit einem hochspezifischen Schaf-Antikörper gegen 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD inkubiert, danach <sup>125</sup>I-1,25D zugegeben und für weitere 2 Stunden inkubiert. Die Trennung von gebundenem und freiem 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD wurde durch eine kurze Inkubation mit einem Sac Gel® erreicht. Anschliessend wurden die Proben zentrifugiert und dekantiert. Die Radioaktivität der 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD-Ausfällung wurde mit einem GAMMAmatic I (Kontron Münchenstein, Schweiz) gemessen.

#### **4.6.2.4 Bestimmung des CTX**

Das definierte Octapeptid (EKAHDβGGR) der α-1 Kette des Typ-I-Kollagens wurde anhand eines Sandwich-ELISA (Serum CrossLaps®, Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev, Denmark) ermittelt. Der Test wurde mit Hilfe einer mit Streptavidin beschichteten Mikrotiterplatte, zwei Antikörperlösungen und einem ELISA-Lesegerät durchgeführt.

#### **4.6.2.5 Bestimmung des ICTP**

Die Bestimmung des carboxyterminalen Telopeptid des Typ-I-Kollagens (ICTP) im Serum wurde mit einem RIA-Test nach Risteli (Departement of Medical Biochemistry, University of Oulu, Finnland) durchgeführt (Liesegang, 1998). Die Radioaktivität des Präzipitates mit dem gebundenen Tracer wurde mit einem Clinigamma 1272 Zähler (Wallace, Turku, Finnland) bestimmt.

#### **4.6.2.6 Bestimmung des ionisierten Ca**

Das ionisierte Calcium wurde gleich anschliessend an die Entnahme und die Zentrifugation des Blutes mit Hilfe des NOVA CRT 8 Elektrolytanalyzers im Veterinärmedizinischen Labor des Tierspitals Zürich bestimmt.

#### **4.6.3 Analyse des Urins**

Die Bestimmung von Ca, P, Mg und Kreatinin wurde wie beim Serum mit Hilfe eines Autoanalyzers (Cobas Mira Roche-Autoanalyzer, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz) durchgeführt. Der Urin musste dazu entsprechend verdünnt werden.

Die Bestimmung von Hydroxyprolin erfolgte mittels Kolorimetrie. Die optische Dichte wurde spektrophotometrisch (Shimadzu UV-Vis Recording Spectrophotometer UV-160) bei 558nm gemessen (Methode nach Bergmann und Loxley, 1963)

Die Ca-, P-, Mg- und Hydroxyprolin-Konzentrationen wurden zur korrekten Beurteilung der Resultate auf das Kreatinin bezogen, da die Harnmenge unbekannt war und das Kreatinin eine konstante Grösse darstellt.

#### **4.6.4 Analyse des Kots**

Die Kotproben wurden mittels erweiterter Weender-Analyse im Labor des Instituts für Tierernährung der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich auf Trockensubstanz (TS), Rohasche (RA), Rohprotein (RP), Rohfaser (RF), Rohfett (RL), Säure- Detergenz-Faser (ADF), Neutral- Detergenz- Faser (NDF), Säure-Detergenz- Lignin (ADL), HCL- unlösliche Asche, Calcium, Magnesium und Phosphor untersucht.



#### 4.6.5 Laboranalyse des Kolostrums

Die Bestimmung von Ca, P und Mg wurde entsprechend dem Serum mit Hilfe eines Autoanalyzers (Cobas Mira Roche-Autoanalyzer, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz) durchgeführt. Das Kolostrum musste entsprechend verdünnt werden.

### 4.7 Immunhistochemische Bestimmung der VitD-Rezeptoren

#### 4.7.1 Probenaufarbeitung

Alle Biopsie-Proben wurden im Anschluss an die 24-stündige Fixierung in 4%-igem und neutral gepufferten Formalin 24 h gewässert, dann 24 h in 50%-igem Alkohol gegeben und schlussendlich bis zur weiteren Bearbeitung in 70%-igem Alkohol gelagert. Zur Bearbeitung wurden die Biopsien in kleine Kassetten (Jet Kassetten®, Leica) gegeben. Zur weiteren Verarbeitung wurden die Jet-Kassetten in ein Gewebeeinfiltrationsgerät (Leica TP 1020®) gestellt und die in Tabelle 5 aufgeführten Programmschritte durchlaufen. Anschliessend wurde das Gewebe mittels Paraffinausgiessstation (EG 1160®, Leica) in Paraffin eingebettet (Histowax®, Leica). Für das Herstellen von 5 µm dicken Paraffinschnitten wurde ein Rotationsmikrotom (RM 2165®, Leica) verwendet. Die Schnitte wurden auf Adhäsions-Objektträger (Superfrost® plus, Menzel-Gläser, Braunschweig) aufgezogen und während 30 min bei 60 ° Celsius im Wärmeschrank fixiert.

**Tabelle 5: Protokoll der Entwässerung und Infiltration der Gewebeproben mit Paraffin**

Biopsien	Infiltration mit
30min	70% Alkohol
30min	70% Alkohol
30min	96% Alkohol
30min	96% Alkohol
30min	100% Alkohol
30min	100% Alkohol
30min	Methylbenzoat
30min	Methylbenzoat
30min	Xylol
30min	Xylol
30min	Paraffin
30min	Paraffin

#### **4.7.2 Immunhistochemischer Nachweis des Vitamin D-Rezeptors**

In diesem Versuch wurde eine Variation der indirekten Nachweismethode verwendet, die sogenannte ABC Variation (siehe Einleitung).

Während jeder immunhistochemischen Reaktion wurden Negativkontrollen mitgefärbt, bei denen der primäre Antikörper weggelassen wurde. Die Paraplastschnitte wurden zur Demaskierung der Antigenepitope der Hormonrezeptoren für 15 Minuten in der Mikrowelle bei 600 Watt in 0,01 M Citratpuffer, pH 6 wärmebehandelt (Shi et al. 1991). Die 5 µm dicken Paraplastschnitte dienten dem Nachweis des Vit D-Rezeptors mit Hilfe des monoklonalen biotinylierten Antikörpers 9A7 (Firma Neomarkers). Dieser ist gegen VDR des Hühnerdarms entwickelt worden (Pike et al. 1982) und zeigt Kreuzreaktionen mit dem VDR von Ziege und Schaf. Als sekundäres Nachweissystem kam ein Streptavidin-Biotin-Meerrettichperoxidase-Komplex (StreptABComplex/HRP, K 0377, Firma DakoCytomation, Glostrup, Dänemark) zum Einsatz. Anschliessend wurde die Lokalisation und die Menge der VDR mittels 3,3'-Diaminobenzidin-Tetrahydrochlorid (DAB+ Chromogen, K3468, Firma DakoCytomation, Glostrup, Dänemark) sichtbar gemacht.

Als Positivkontrolle wurde Duodenum vom Schwein mitgeführt (Milde et al., 1989).

#### **4.7.3 Auswertung der durchgeführten Reaktionen**

##### **4.7.3.1 Sichtung des Probenaufkommens und Auswahl für den immunhistochemischen Nachweis**

Mit Hilfe der Hämalaun-Eosin-Färbung wurde eine histomorphologische Untersuchung der Schnitte vorgenommen. Dabei wurde neben der Morphologie der Gewebe auch auf die Qualität der Schnitte geachtet. Wichtiges Kriterium war die Erhaltung der intakten Darmschleimhaut.

##### **4.7.3.2 Semiquantitative Ermittlung des Vitamin D-Rezeptorgehalts**

Die Anfärbung der Kerne liess sich in fünf Stufen einteilen: „negativ“, „sehr schwach positiv“, „schwach positiv“, „mittel positiv“ und „stark positiv“. Im Mikroskop stellen sich die negativ angefärbten Kerne blau (Gegenfärbung mit Hämalaun nach Mayer),

die sehr schwach angefärbten grau bis beige, die schwach angefärbten hellbraun, die mittel angefärbten braun, die stark angefärbten dunkelbraun dar.

In je einem Schnitt pro Darmabschnitt wurden in den Krypten basal (BG= basal gland), intermediär (IG= intermed. Gland) und apikal (SG= superfiz. Gland) jeweils 500 zufällig ausgewählte Zellen ausgewertet. Im Oberflächenepithel (SE= superfizielles Epithel) wurden ebenfalls pro Schnitt 500 Zellen beurteilt. Nach dem Erfassen der Farbintensitäten und deren Häufigkeiten wurden diese zum immunreaktiven Score umgerechnet. Die Anzahl negativer Zellen wurde mit Null multipliziert, die der sehr schwach angefärbten mit 0,25, die der schwach angefärbten mit 1, die der mittel angefärbten mit 4 und die der stark angefärbten Zellen mit 9. Diese Einzelprodukte für den jeweiligen Gewebebezirk wurden dann zum immunreaktiven Score (Tabelle 6) addiert. Der immunreaktive Score setzt sich also aus der Summe der Einzelprodukte zusammen, die sich aus der Multiplikation des exponentiellen Umrechnungsfaktors für die Farbintensität mit der jeweiligen Anzahl gemessener Zellen ergeben (Riner et al., 2007).

**Tabelle 6: Immunreaktiver Score (IRS) in Abhängigkeit der Anfärbung der Zellkerne**

<b>IRS</b>	<b>Mittlere Anfärbung der Zellkerne</b>
0	negativ
1-125	sehr schwach positiv
126-500	schwach positiv
501-2000	mittel positiv
2001-4500	stark positiv

Daraus ergibt sich, dass bei einem immunreaktiven Score von null alle Zellkerne negativ angefärbt waren, also kein Rezeptor nachgewiesen werden konnte. Lag der IRS zum Beispiel bei 3000, so war die durchschnittliche Färbintensität stark positiv. Dies bedeutet, dass ein grosser Teil der Zellkerne stark positiv angefärbt war, obwohl auch negativ, sehr schwach, schwach und mittelgradig positiv gefärbte Zellkerne vorkommen konnten.

#### **4.7.3.3 Mikroskopische Ausrüstung und photographische Befunddokumentation**

Für die lichtmikroskopische Untersuchung der histologischen und immun-histochemischen Präparate wurde ein binokulares Stereomikroskop (DMLB®, Leica,

Schweiz) verwendet. Zum Fotografieren stand eine Digitalkamera (DC 480) der Firma Leica zur Verfügung.

#### **4.8 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Beurteilung wurde eine wiederholte Varianzanalyse ANOVA mit dem Faktor „Group“ (Hüsler und Zimmermann, 2001) verwendet. Als Folgetest wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Um die statistischen Unterschiede zwischen den einzelnen Probezeitpunkten zu erheben, wurde ein Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte Stichproben angewandt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Prüfverfahren bei  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Differenzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p > 0,05$  wurden als nicht signifikant, solche mit  $p < 0,05$  als signifikant bezeichnet. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm Systat® (Version 11.0, 2004, SPSS Inc., Chicago, USA).

## 5 Resultate

Alle Tiere (Ziegen und Schafe) wurden 3 Wochen vor der Geburt mit der jeweiligen Versuchsrations gefüttert. Allerdings kam es bei den Schafen bereits vor dem errechneten Geburtszeitpunkt zu Geburten. Dadurch konnten nicht alle Probenentnahmen, wie in Material und Methoden beschrieben, entnommen werden. Bei den Schafen konnten deshalb die Resultate erst ab dem 2. Tag ap. ausgewertet werden.

Zur Gesundheitsüberwachung der Tiere wurden verschiedene blutchemische Parameter bestimmt. Die Werte (Harnstoff, Protein, Kreatinin sowie die spezifischen und nicht-spezifischen Leberenzyme) lagen während des gesamten Versuchs im Referenzbereich für Ziegen und Schafe.

Bei den Schafen wurden insgesamt fünfmal Drillinge, viermal Zwillinge und einmal ein Einling geboren, bei den Ziegen insgesamt einmal Drillinge, neunmal Zwillinge und zweimal Einlinge.

Das Körpergewicht lag kurz vor der Geburt bei den Ziegen bei durchschnittlich  $95 \pm 1,5$  kg und bei den Schafen bei  $101 \pm 2,0$  kg. Gleich nach der Geburt wogen die Ziegen durchschnittlich  $78 \pm 2,2$  kg und die Schafe  $81 \pm 2,3$  kg.

Die Futteraufnahme wurde durch die zusätzliche Gabe von Ca-Carbonat nicht beeinträchtigt. Das Ca-Carbonat-Pulver wurde jeweils mit dem Kraftfutter vermischt und etwas angefeuchtet. Dies führte zu einer guten Akzeptanz des Versuchsfutters sowohl bei den Ziegen wie auch bei den Schafen. Das Ca-Carbonat konnte daher den Tieren bis zum Tag der Geburt ohne Probleme zugeführt werden.

### 5.1 *Ergebnisse der Blutanalyse*

#### 5.1.1 Mittlere Calcium-Konzentrationen im Serum

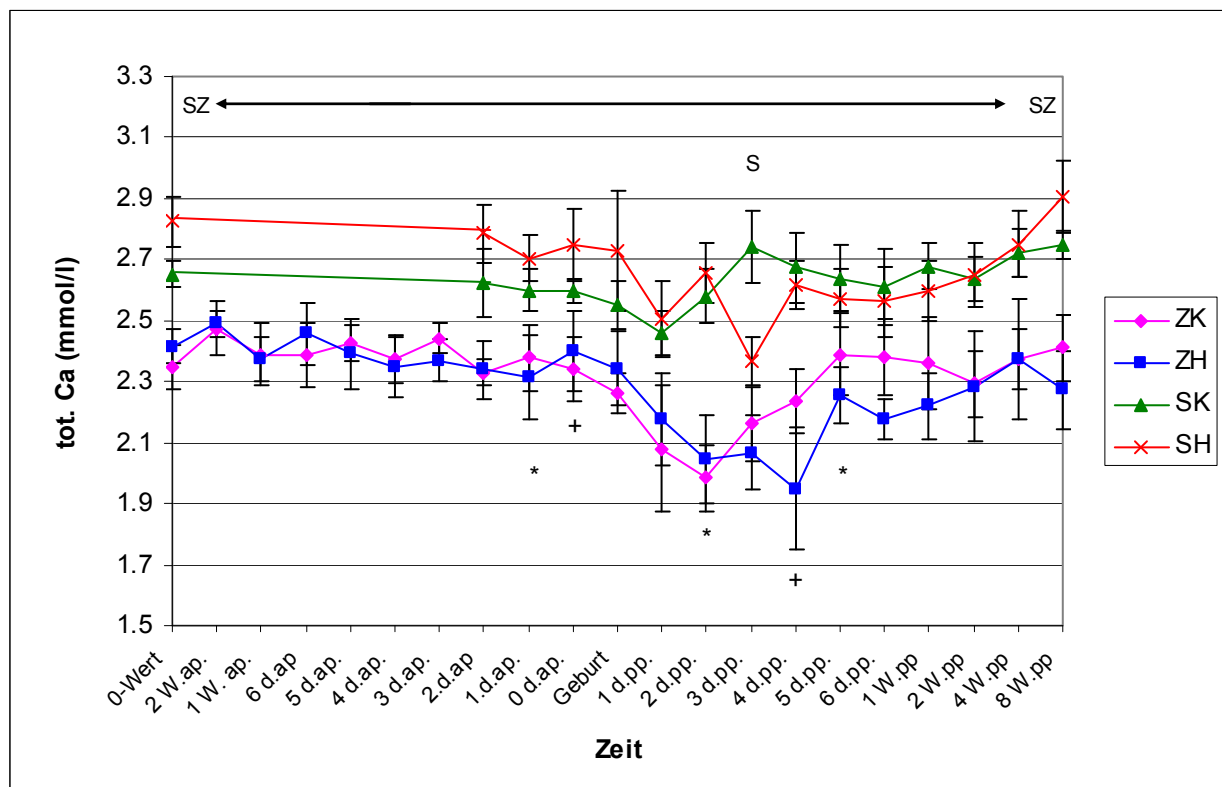
Die mittleren totalen Ca-Konzentrationen blieben bis einen Tag ante partum (ap.) relativ konstant. Bei den beiden Ziegengruppen lag der Wert bei durchschnittlich  $2,4 \pm 0,1$  mmol/l, bei den Schafen bei  $2,7 \pm 0,1$  mmol/l. Um den Zeitpunkt der Geburt sanken die durchschnittlichen Ca-Konzentrationen in allen Gruppen ab.

In der Gruppe ZK sanken die Werte bereits ab dem 1. Tag ap. bis zum 2. Tag post partum (pp.) signifikant ab, bei der Gruppe ZH fielen die Konzentrationen erst am Tag der Geburt bis zum 4. Tag pp. signifikant ab. Ab dem 2. Tag pp. stiegen die

Konzentrationen bei der Gruppe ZK wieder signifikant an bis zum 5. Tag p.p, an welchem die Ausgangswerte wieder erreicht wurden. In der Gruppe ZH wurden die Ausgangskonzentrationen erst wieder 4 Wochen pp. erreicht.

In der Gruppe SK fielen die Konzentrationen ebenfalls 1 Tag ap. bis 1 Tag pp. ab, anschliessend stiegen diese bis zum 2. Tag pp. an. In der Gruppe SH erfolgte der Abfall der Konzentrationen erst am Tag der Geburt bis zum 3. Tag pp., die Ausgangskonzentrationen wurden 4 Wochen pp. wieder erreicht. Ein signifikanter Gruppenunterschied war bei den Schafen am 3. Tag pp. festzustellen, bei der Gruppe SK war die gemessene Konzentration höher als bei der Gruppe SH.

Die Schafe und Ziegen unterschieden sich während des gesamten Versuches signifikant voneinander, die durchschnittlichen Ca-Konzentrationen waren bei den Schafen höher als bei den Ziegen (Abbildung 7).

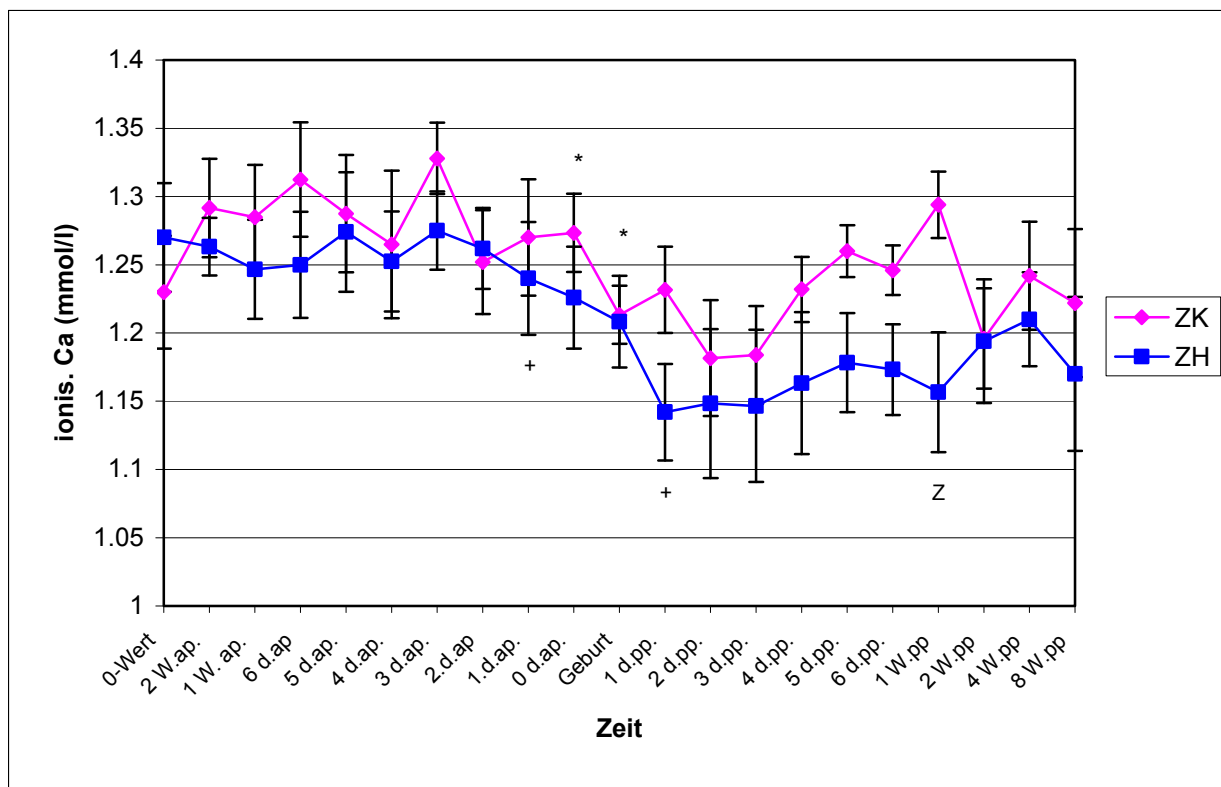


**Abbildung 7: Verlauf der mittleren totalen Ca-Konzentration im Serum, MW  $\pm$  STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit SZ

Bis zum 1. Tag ap. verliefen die durchschnittlichen Konzentrationen des ionisierten Ca bei beiden Ziegen-Gruppen relativ konstant. In der Gruppe ZH sanken die Konzentrationen ab 1 Tag ap. bis 1 Tag pp. deutlich signifikant ab, bei der Gruppe ZK fielen sie ab Tag 0 (Morgen vor der Geburt) signifikant bis zur Geburt ab. Bei beiden Gruppen blieben die Konzentrationen bis zum 3. Tag pp. auf dem tiefen Level, wobei sie bei der Gruppe ZH tendenziell tiefer lagen als bei der Gruppe ZK. Anschliessend begannen die Werte in beiden Gruppen wieder anzusteigen, wobei die Gruppe ZK die Ausgangswerte zu Beginn des Versuches am 5. Tag pp. bereits wieder erreicht hatte, bei der Gruppe ZH erfolgte der Anstieg deutlich langsamer und die Ausgangskonzentrationen wurde bis zum Versuchsende nicht erreicht. Die Gruppe ZK wies 1 Woche pp. einen signifikant höheren Wert auf als die Gruppe ZH (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Verlauf der mittleren ionisierten Ca-Konzentrationen im Serum, MW  $\pm$  STE**

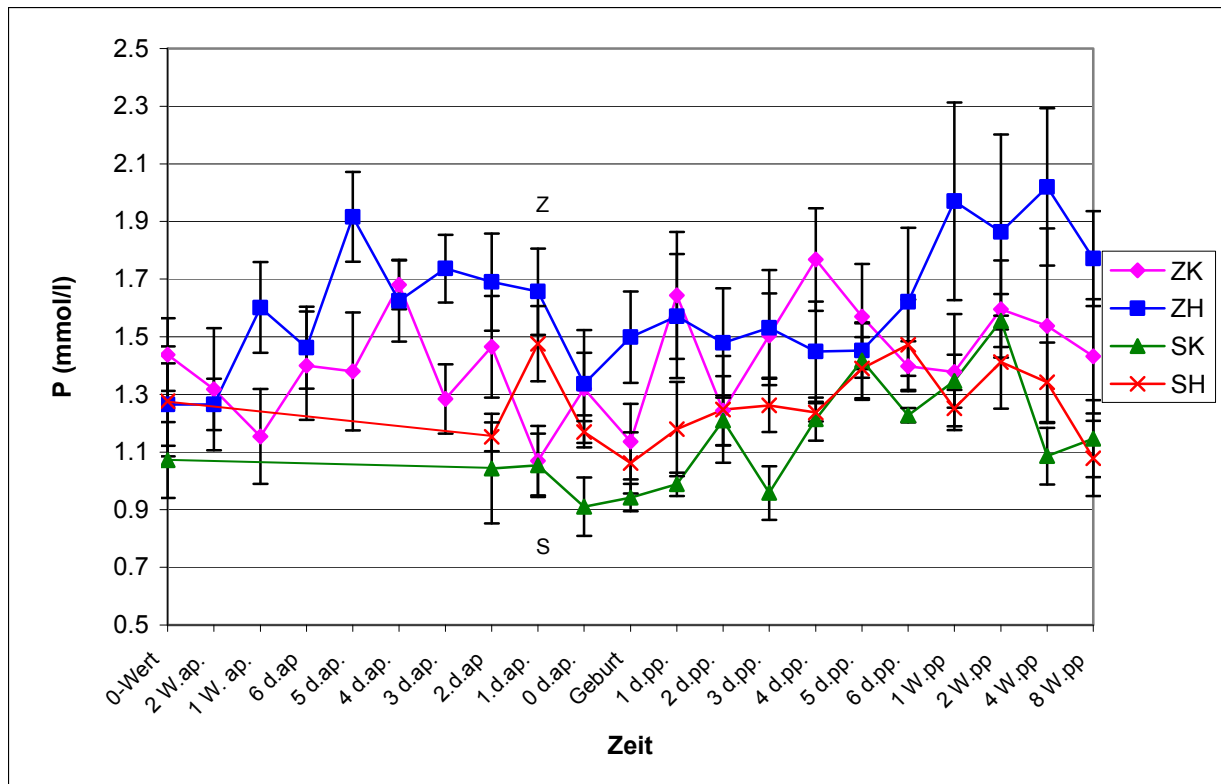
ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet:

Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z.

### 5.1.2 Mittlere Phosphor- und Magnesium-Konzentrationen im Serum

Die durchschnittlichen mittleren P-Konzentrationen im Serum zeigten einen sehr unregelmässigen Verlauf. Bei allen Gruppen war ein leichter Abfall der Konzentrationen um den Zeitpunkt der Geburt festzustellen. 1 Tag ap. war sowohl bei ZH ein signifikant höherer durchschnittlicher Wert messbar als bei ZK, wie auch bei SH im Vergleich zu SK (Abbildung 9).



**Abbildung 9: Verlauf der mittleren P-Konzentrationen im Serum, MW ± STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration  
Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) Gruppenunterschiede werden zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; gekennzeichnet.

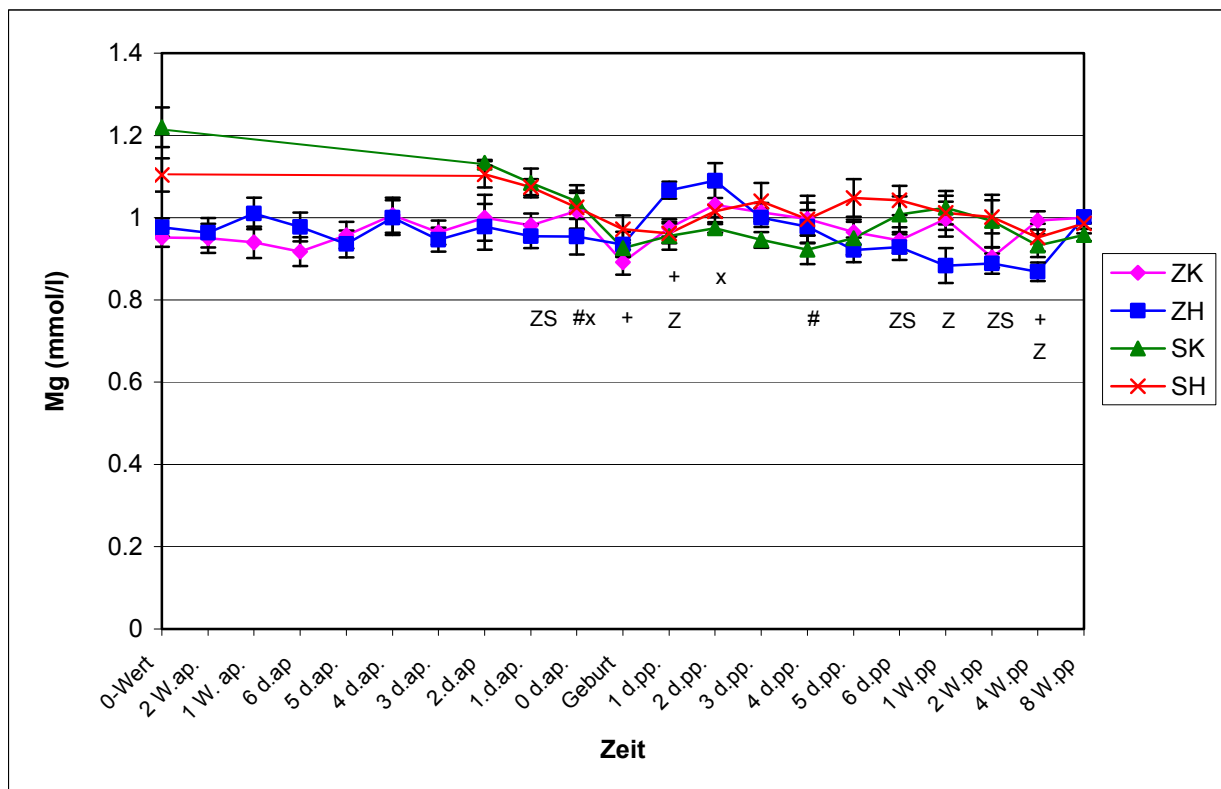
Die mittleren totalen Mg-Konzentrationen verliefen bei allen vier Gruppen bis 1 Tag vor der Geburt relativ konstant, fielen bei allen Gruppen zum Zeitpunkt der Geburt etwas ab, stiegen anschliessend etwas an und erreichten in allen vier Gruppen 2-3 Tage pp. wieder die Ausgangskonzentrationen.

In der Gruppe ZH stiegen die Konzentrationen vom Tag der Geburt bis 1 Tag pp. signifikant an, anschliessend sanken sie bis zur 4. Woche pp. wieder signifikant ab.



Bezüglich der Ziegengruppen lag am 1. Tag p.p die Gruppe ZH auf einem signifikant höherem Level als die Gruppe ZK, in der 1. Woche pp. und in der 4. Woche pp. waren die Konzentrationen der Gruppe ZK signifikant höher als die der Gruppe ZH. In der Gruppe SK fielen die totalen Mg-Konzentrationen vom Tag 0 ap. bis 4 Tage pp. signifikant ab, wohin gegen die Werte der Gruppe SH ab dem 0. Tag ap. bis 2 Tage pp. signifikant abnahmen.

Die Ziegen und Schafe unterschieden sich 1 Tag ap., 6 Tage pp. und 2 Wochen pp. signifikant voneinander (S>Z) (Abbildung 10). Der Verlauf der Kurve der mittleren ionisierten Mg-Konzentrationen war vergleichbar mit dem Verlauf der mittleren totalen Mg-Konzentrationen und ist aus diesem Grunde nicht separat aufgeführt.



**Abbildung 10: Verlauf der mittleren totalen Mg-Konzentrationen im Serum, MW ± STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit ZS

### 5.1.3 Mittlere OC-Konzentrationen und totale AP-Aktivitäten im Serum

Die durchschnittlichen mittleren OC-Konzentrationen blieben bei allen vier Gruppen relativ konstant bis zum 5. Tag pp., ausgenommen die Gruppe SK. In dieser konnte ein signifikanter Abfall der Konzentrationen von 1 Tag ap. bis zur Geburt gemessen werden. Bei allen vier Gruppen begannen dann die Konzentrationen bis zur 8. Woche pp. anzusteigen.

Bei der Gruppe ZK erfolgte in der 2. Woche pp. ein signifikanter Anstieg bis zur 8. Woche pp., bei der Gruppe ZH stiegen die OC-Konzentrationen bereits ab dem 6. Tag pp. bis zur 8. Woche pp. signifikant an.

In der Gruppe SK war ab der 4. Woche pp. ein signifikanter Anstieg bis zur 8. Woche pp. messbar, bei der Gruppe SH wurde ab der 1. Woche pp. bis zur 8. Woche pp. ein signifikanter Anstieg festgestellt.

Gruppenunterschiede innerhalb der Spezies Ziege konnten am 3. Tag pp. und in der 4. Woche pp. gezeigt werden (ZH>ZK), bei den beiden Schafgruppen trat ein signifikanter Unterschied 4 Wochen pp. (SH>SK) auf. Ein speziesspezifisch signifikanter Unterschied zwischen den Ziegen und den Schafen war 1 Woche pp. und 2 Wochen pp. messbar (Z>S) (Abbildung 11).

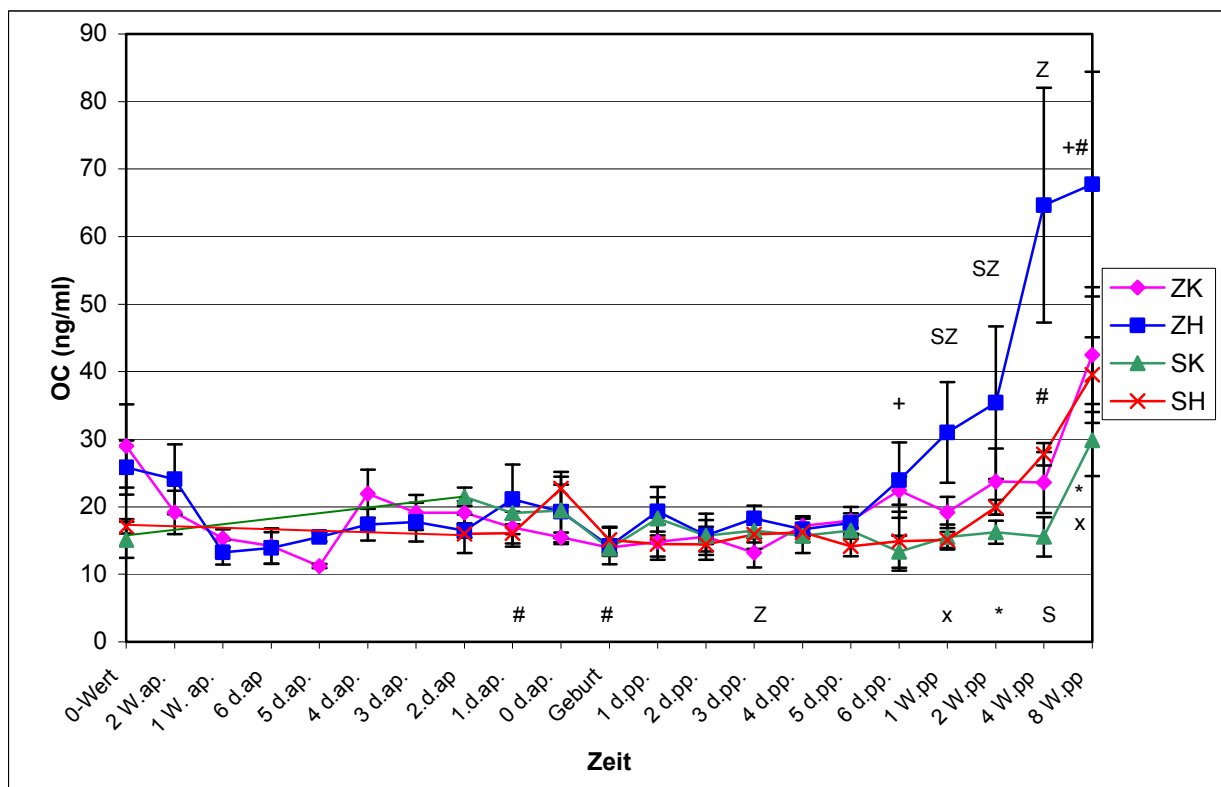


Abbildung 11: Verlauf der mittleren OC-Konzentrationen im Serum, MW ± STE

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit &; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit SZ

Der Verlauf der mittleren totalen AP-Aktivitäten bei den Ziegen zeigte bei beiden Gruppen ein leichtes Absinken der Werte zum Zeitpunkt der Geburt. Anschliessend kam es bei der Gruppe ZK zu einem Anstieg der Aktivitäten, wodurch die Ausgangswerte wieder erreicht wurden.

Bei den beiden Schafgruppen war das Absinken der Werte bis zum Tag der Geburt viel deutlicher als bei den Ziegen. Auch der anschliessende Anstieg der AP-Aktivitäten fiel bei den beiden Schaf-Gruppen ausgeprägter aus.

Die mittleren totalen AP-Aktivitäten unterschieden sich speziesspezifisch während der gesamten Versuchsdauer signifikant. Die Konzentrationen waren bei den Schafen signifikant höher als bei den Ziegen (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Verlauf der mittleren totalen AP-Aktivitäten im Serum (U/l), MW  $\pm$  STE**

	0-Wert	2. d.ap.	Geburt	2 d. pp.	1 W. pp.	8. W. pp.
<b>ZK</b>	58.0 $\pm$ 13.15 <sup>a</sup>	41.2 $\pm$ 5.50 <sup>a</sup>	31.9 $\pm$ 7.19 <sup>a</sup>	37.0 $\pm$ 5.98 <sup>a</sup>	50.8 $\pm$ 13.00 <sup>a</sup>	51.4 $\pm$ 8.97 <sup>a</sup>
<b>ZH</b>	49.3 $\pm$ 5.25 <sup>a</sup>	40.3 $\pm$ 5.51 <sup>a</sup>	35.3 $\pm$ 3.20 <sup>a</sup>	33.8 $\pm$ 2.84 <sup>a</sup>	43.8 $\pm$ 6.81 <sup>a</sup>	40.8 $\pm$ 3.93 <sup>a</sup>
<b>SK</b>	114.4 $\pm$ 38.09 <sup>b</sup>	110.6 $\pm$ 34.71 <sup>b</sup>	77.6 $\pm$ 19.38 <sup>b</sup>	97.8 $\pm$ 32.01 <sup>b</sup>	83.0 $\pm$ 19.53 <sup>b</sup>	114.4 $\pm$ 30.54 <sup>b</sup>
<b>SH</b>	142.8 $\pm$ 29.68 <sup>b</sup>	122.8 $\pm$ 24.75 <sup>b</sup>	93.0 $\pm$ 18.86 <sup>b</sup>	118.0 $\pm$ 20.19 <sup>b</sup>	102.8 $\pm$ 18.55 <sup>b</sup>	143.7 $\pm$ 38.51 <sup>b</sup>

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration  
Speziesspezifische signifikante ( $p \leq 0.05$ ) Unterschiede werden mit unterschiedlichen Kleinbuchstaben gekennzeichnet.

#### 5.1.4 Mittlere 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD- und PTH-Konzentrationen im Serum

Die mittleren 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD-Konzentrationen stiegen in beiden Ziegengruppen ab 2 Wochen ap. bis zum Tag der Geburt signifikant an. Am 1. Tag nach der Geburt folgte bei beiden Gruppen ein leichter Abfall der Konzentrationen, anschliessend stiegen die Werte wieder an, wobei am 4. Tag pp. der höchste Wert erreicht wurde. Dann

folgte ein stetiger Konzentrationsabfall, 8 Wochen pp. erreichten beide Gruppen wieder die Ausgangswerte.

In der Gruppe SK stiegen die Konzentrationen bis 1 Tag vor der Geburt an, sanken dann ab, wobei der Abfall der Konzentrationen vom Tag der Geburt bis 1 Tag pp. signifikant war. Anschliessend stiegen die Werte wieder etwas an, blieben bis 1 Woche pp. relativ konstant, sanken bis 4 Wochen pp. erneut ab und stiegen dann bis 8 Wochen pp. signifikant an. In der Gruppe SH kam es, nach einem anfänglich leichten Anstieg der Konzentrationen, zwischen dem Tag der Geburt und 1 Tag pp. zu einem Abfall der Werte. In der Folge stiegen die Konzentrationen bis 4 Tage pp. signifikant an, begannen dann abzusinken und erreichten 8 Wochen pp. wieder die Ausgangswerte.

Während der gesamten Versuchsdauer unterschieden sich die  $1,25\text{-(OH)}_2\text{Vit.D}$ -Konzentrationen zwischen den beiden Tierarten signifikant, die Ziegen wiesen stets signifikant höhere Werte auf als die Schafe (Abbildung 12).

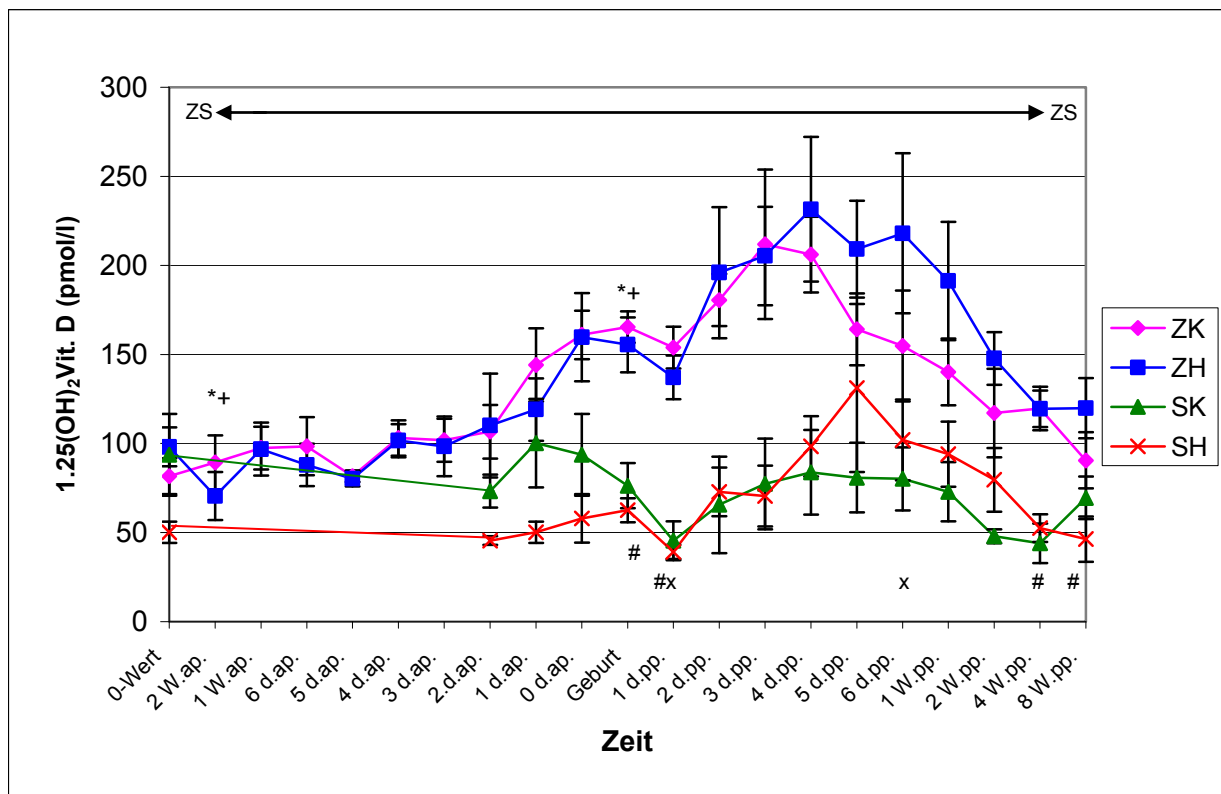


Abbildung 12: Verlauf der mittleren  $1,25\text{-(OH)}_2\text{Vit.D}$ -Konzentrationen im Serum, MW  $\pm$  STE

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration , ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit ZS

Der Verlauf der mittleren PTH-Konzentrationen war bei den Ziegen sehr unregelmässig und schwer zu beurteilen. Bei den Schafen konnte nach der Geburt ein Anstieg der Konzentrationen bis 1 Woche pp. gemessen werden. Der Verlauf des PTH ergab weder zeitlich noch zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Verlauf der PTH-Konzentrationen im Serum (pg/ml), MW  $\pm$  STE**

	<b>Geburt</b>	<b>2 d. pp.</b>	<b>1 W. pp.</b>	<b>8 W. pp.</b>
<b>ZK</b>	158.0 $\pm$ 43.8	85.3 $\pm$ 48.5	126.5 $\pm$ 41.4	107.4 $\pm$ 52.8
<b>ZH</b>	102.2 $\pm$ 49.9	65.8 $\pm$ 46.8	76.9 $\pm$ 49.9	123.9 $\pm$ 44.9
<b>SK</b>	37.6 $\pm$ 16.9	98.9 $\pm$ 26.0	110.2 $\pm$ 20.3	90.4 $\pm$ 42.1
<b>SH</b>	27.6 $\pm$ 4.7	78.9 $\pm$ 30.1	65.5 $\pm$ 26.2	39.5 $\pm$ 12.6

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration , ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

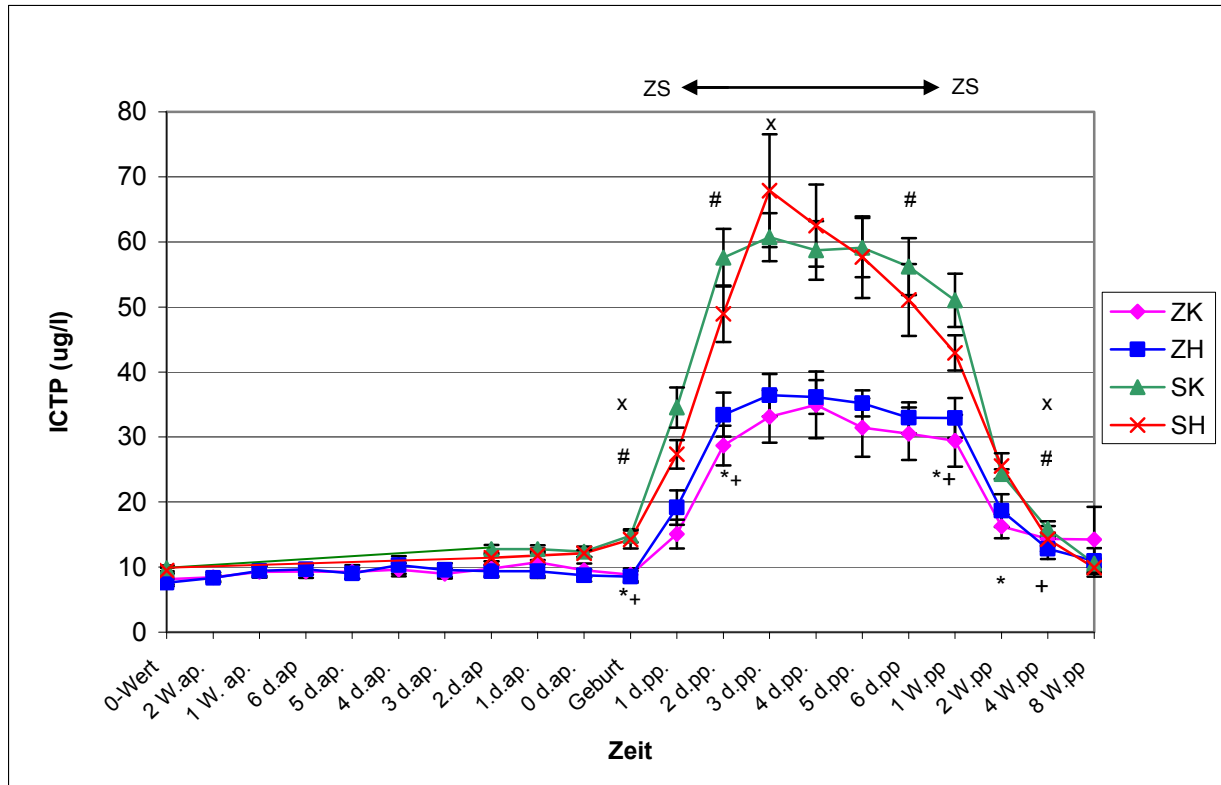
### 5.1.5 Mittlere ICTP- und CTX-Konzentrationen im Serum

In allen vier Gruppen kam es am Tag der Geburt zu einem signifikanten Anstieg der mittleren ICTP-Konzentrationen, der bei ZK, ZH, und SK bis zum 2. Tag pp. andauerte, bei SH bis 3 Tage pp.

Bei den beiden Ziegengruppen blieben die mittleren ICTP-Konzentrationen bis 1 Woche pp. erhöht, gefolgt von einem signifikanten Abfall der Konzentrationen, wobei 8 Wochen pp. wieder ungefähr die Ausgangswerte erreicht wurden.

Bei den Schafen begannen die Konzentrationen in der Gruppe SH 3 Tage pp. abzufallen. In der Gruppe SK fielen die Konzentrationen 6 Tage pp. ab. Beide Gruppen erreichten 8 Wochen pp. wieder die ursprünglichen Werte.

Von 1 Tag pp. bis 2 Wochen pp. bestand zwischen den Schafen und den Ziegen ein signifikanter Konzentrationsunterschied. Die Schafe wiesen während dieses Zeitabschnittes die höheren Konzentrationen auf als die Ziegen (Abbildung 13).



**Abbildung 13: Verlauf der mittleren ICTP-Konzentrationen im Serum, MW  $\pm$  STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

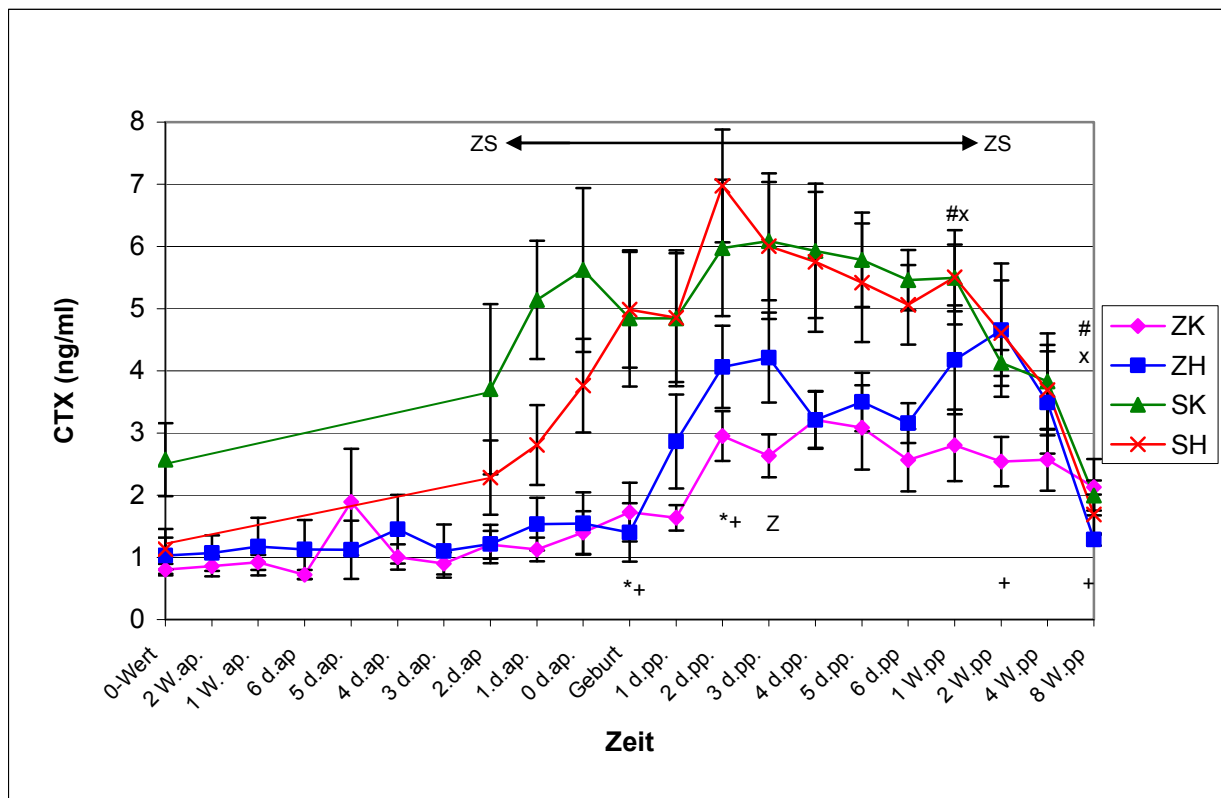
Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit ZS

Die mittleren CTX-Konzentrationen verliefen bei allen 4 Gruppen bis kurz vor der Geburt konstant.

In den 2 Ziegengruppen begannen die Konzentrationen dann am Tag der Geburt signifikant bis 2 Tage pp. anzusteigen. Anschliessend blieben die Werte bei beiden Ziegengruppen bis 2 Wochen relativ konstant auf hohem Niveau. Ab diesem Zeitpunkt sanken die Konzentrationen bis 8 Wochen pp. bei der Gruppe ZH signifikant ab. In der Gruppe ZK war in der Folge ein leichter Abfall der Konzentrationen zu verzeichnen.

In beiden Schafrgruppen erfolgte der Anstieg der Konzentrationen bereits ab dem 2. Tag ap. bis zum 2. Tag pp.. Eine Woche pp. kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Abfall der CTX-Konzentrationen bis 8 Wochen pp.

Am 3. Tag pp. war ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen ZH und ZK messbar (ZH>ZK). Vom 2. Tag ap. an bis 2 Wochen pp. unterschieden sich die Konzentrationen zwischen den Ziegen und den Schafen signifikant (S>Z) (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Verlauf der mittleren CTX-Konzentration im Serum, MW  $\pm$  STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit &; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit ZS

## 5.2 Ergebnisse der Urinanalyse

### 5.2.1 Mittlere Calcium-Konzentrationen im Urin

Dieser Parameter schwankte bei den Ziegen extrem stark. Bei den Schafen dagegen war ein relativ konstanter Verlauf der Konzentrationen festzustellen.

Tierartlich signifikante Unterschiede zwischen Ziegen und Schafen waren 1 Tag ap., 5 Tage pp., 6 Tage pp. und 2 Wochen pp. messbar. Bei den Ziegen waren die Werte höher als bei den Schafen (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Verlauf der mittleren Ca-Konzentrationen im Urin (mmol/mmol Creatinin), MW  $\pm$  STE**

	<b>0-Wert</b>	<b>1.d. ap.</b>	<b>Geburt</b>	<b>5 d. pp.</b>	<b>6 d. pp.</b>	<b>2. W. pp.</b>
<b>ZK</b>	0.20 $\pm$ 0.1	0.40 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>	0.31 $\pm$ 0.2	0.14 $\pm$ 0.0 <sup>a</sup>	0.24 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>	0.46 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>
<b>ZH</b>	0.23 $\pm$ 0.1	0.21 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>	0.13 $\pm$ 0.1	0.46 $\pm$ 0.2 <sup>a</sup>	0.21 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>	0.49 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>
<b>SK</b>	0.07 $\pm$ 0.0	0.03 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>	0.09 $\pm$ 0.1	0.06 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>	0.06 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>	0.08 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>
<b>SH</b>	0.11 $\pm$ 0.0	0.04 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>	0.02 $\pm$ 0.0	0.02 $\pm$ 0.1 <sup>b</sup>	0.03 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>	0.02 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration  
Speziesspezifische signifikante ( $p \leq 0.05$ ) Unterschiede werden mit unterschiedlichen Kleinbuchstaben gekennzeichnet.

### 5.2.2 Mittlere Phosphor- und Magnesium-Konzentrationen im Urin

Auch der Verlauf der mittleren P-Konzentrationen im Urin bei den Ziegen präsentierte sich sehr unregelmässig.

Der Verlauf der P-Konzentrationen bei den Schafen hingegen war relativ regelmässig.

Signifikante Unterschiede zwischen Ziegen und Schafen waren 1 Tag ap. und 2 Wochen pp. messbar. Die Ziegen wiesen die höheren Konzentrationen auf als die Schafe (Tabelle 10).



**Tabelle 10: Verlauf der mittleren P-Konzentrationen im Urin (mmol/mmolCreatinin), MW  $\pm$ STE**

	<b>0-Wert</b>	<b>1 d.ap.</b>	<b>Geburt</b>	<b>1 d.pp.</b>	<b>2 W.pp.</b>
<b>ZK</b>	0.09 $\pm$ 0.02	0.90 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup>	1.11 $\pm$ 0.72	0.67 $\pm$ 0.59	0.15 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>
<b>ZH</b>	0.44 $\pm$ 0.26	0.99 $\pm$ 0.55 <sup>a</sup>	1.20 $\pm$ 0.76	1.11 $\pm$ 0.95	0.22 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>
<b>SK</b>	0.07 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>	0.08 $\pm$ 0.05	0.13 $\pm$ 0.05	1.67 $\pm$ 1.59 <sup>b</sup>
<b>SH</b>	0.05 $\pm$ 0.00	0.07 $\pm$ 0.00 <sup>b</sup>	0.02 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup>

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration  
Speziesspezifische signifikante ( $p \leq 0.05$ ) Unterschiede werden mit unterschiedlichen Kleinbuchstaben gekennzeichnet.

Die mittleren Mg-Konzentrationen im Urin schwankten bei den Ziegen und Schafen stark. Ein Trend bzw. signifikante Differenzen konnten nicht festgestellt werden (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Verlauf der Mg-Konzentrationen im Urin (mmol/mmolCreatinin), MW  $\pm$ STE**

	<b>0-Wert</b>	<b>2 d. ap.</b>	<b>Geburt</b>	<b>3 d. pp.</b>	<b>1 W. pp.</b>
<b>ZK</b>	1.31 $\pm$ 0.25	1.41 $\pm$ 0.16	1.38 $\pm$ 0.42	1.36 $\pm$ 0.30	1.82 $\pm$ 0.72
<b>ZH</b>	0.91 $\pm$ 0.16	1.03 $\pm$ 0.29	1.07 $\pm$ 0.26	0.83 $\pm$ 0.25	1.40 $\pm$ 0.25
<b>SK</b>	1.69 $\pm$ 0.19	1.08 $\pm$ 0.04	0.96 $\pm$ 0.22	1.35 $\pm$ 0.20	1.16 $\pm$ 0.20
<b>SH</b>	1.43 $\pm$ 0.21	0.77 $\pm$ 0.08	0.78 $\pm$ 0.15	1.36 $\pm$ 0.54	0.82 $\pm$ 0.21

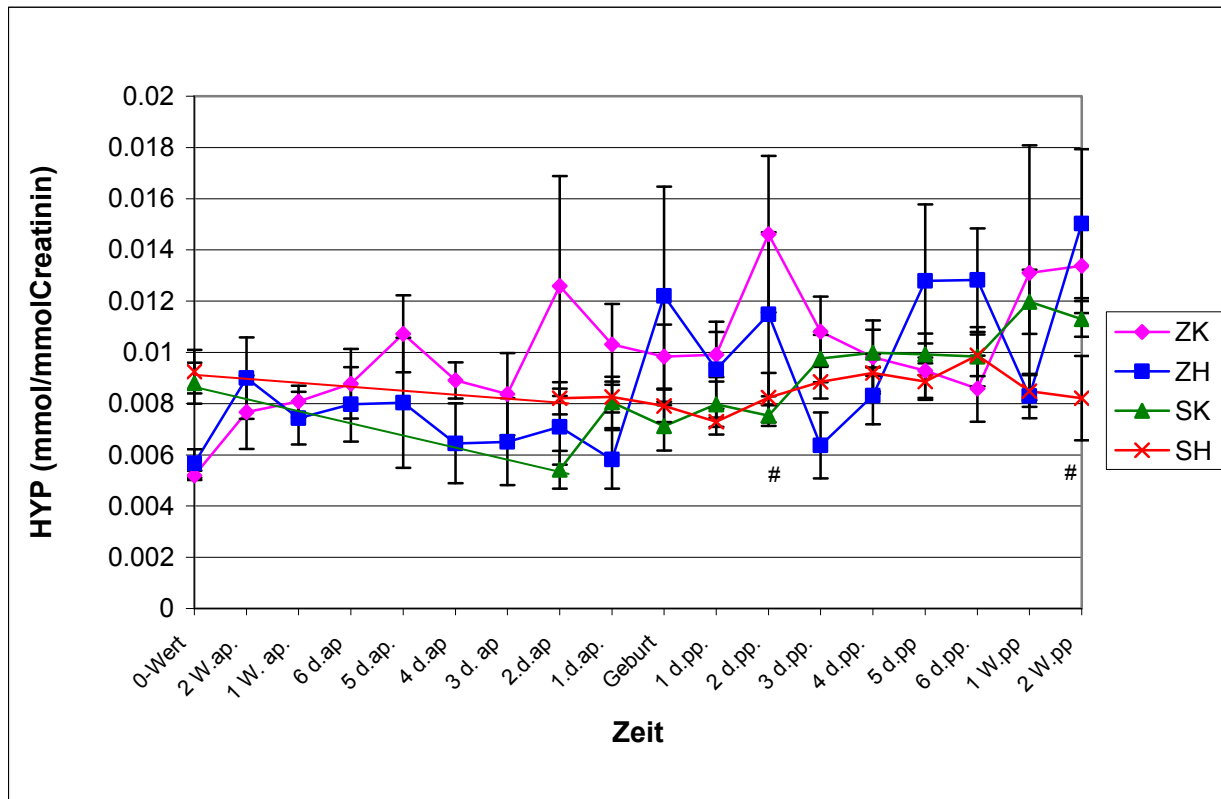
ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

### 5.2.3 Mittlere HYP-Konzentrationen im Urin

Der Verlauf der mittleren HYP-Konzentrationen bei den Ziegen war sehr unregelmässig.

Bei den Schafen war bei beiden Gruppen ein konstanter Anstieg der Konzentrationen bis 2 Wochen pp. zu verzeichnen. Bei der SK-Gruppe war der Anstieg der Werte zwischen dem 2. Tag pp. und der 2. Woche pp. signifikant.

Signifikante Speziesunterschiede zwischen Schafen und Ziegen lagen nicht vor (Abbildung 15).



**Abbildung 15: Verlauf der mittleren HYP-Konzentrationen im Urin, MW  $\pm$  STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration  
Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #; Gruppe SH mit x.

### 5.3 Ergebnisse der Kotanalyse (Ca und P)

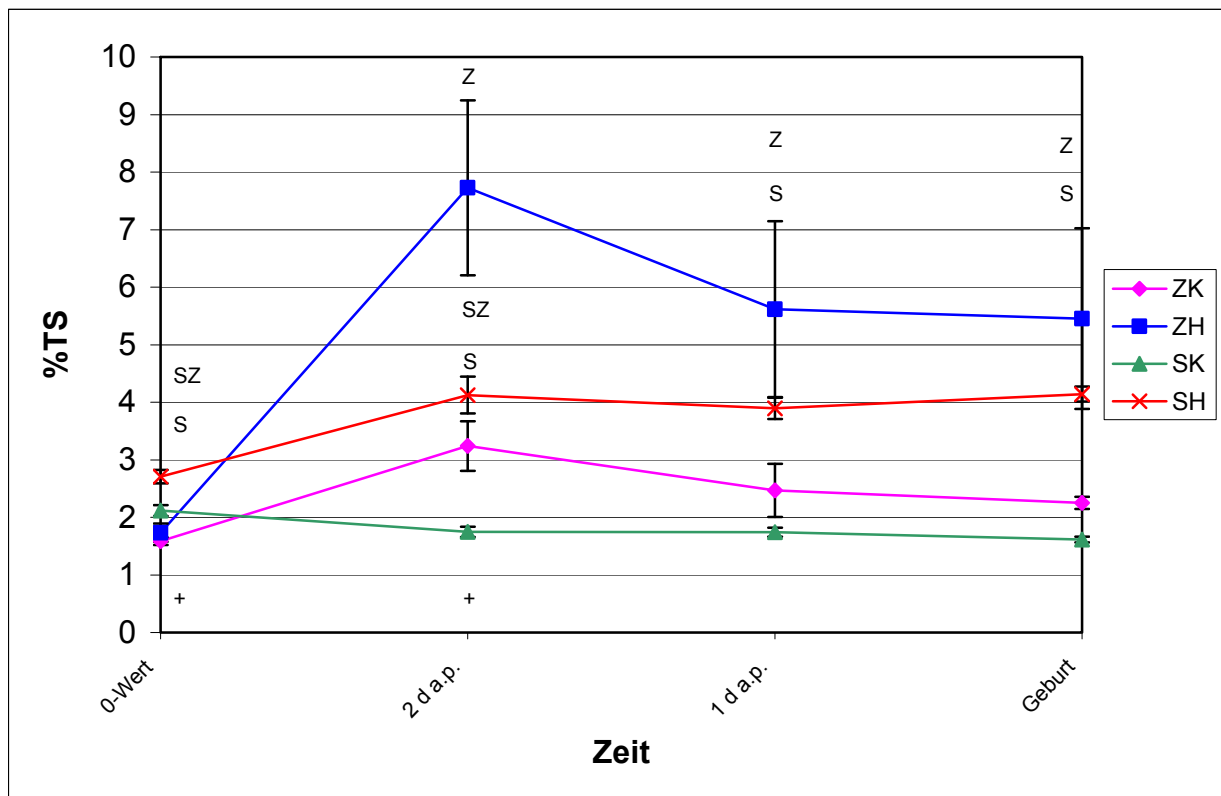
Die gemessenen mittleren Ca-Konzentrationen waren bei den Kontrollgruppen (ZK und SK) während der gesamten Versuchsdauer relativ konstant.

Im Gegensatz dazu konnte bei den beiden Versuchsgruppen (SH und ZH) ab dem 0-Wert bis 2 Tage ap. ein Anstieg der Ca-Konzentrationen beobachtet werden. Bei der Gruppe ZH verlief dieser Anstieg signifikant. Ab dem 2. Tag ap. bis zum 1. Tag ap. sanken die Werte wiederum bei beiden Versuchsgruppen leicht ab und blieben bis zum Tag der Geburt auf einem konstanten niedrigen Wert bestehen.

Bei den Ziegen waren die Werte am 2. Tag ap., 1. Tag ap. und am Tag der Geburt signifikant unterschiedlich (ZH>ZK).

Signifikante Gruppenunterschiede waren bei den Schafen am Tag der 0-Wert-Bestimmung, 2 Tage ap., 1 Tag ap. und am Tag der Geburt messbar (SH>SK).

Signifikante speziesspezifische Unterschiede waren am Tag der 0-Wert-Bestimmung und am 2. Tag ap. messbar, die Ca-Konzentrationen im Kot waren zu diesen Zeitpunkten bei Ziegen deutlich höher als bei den Schafen (Abbildung 16).



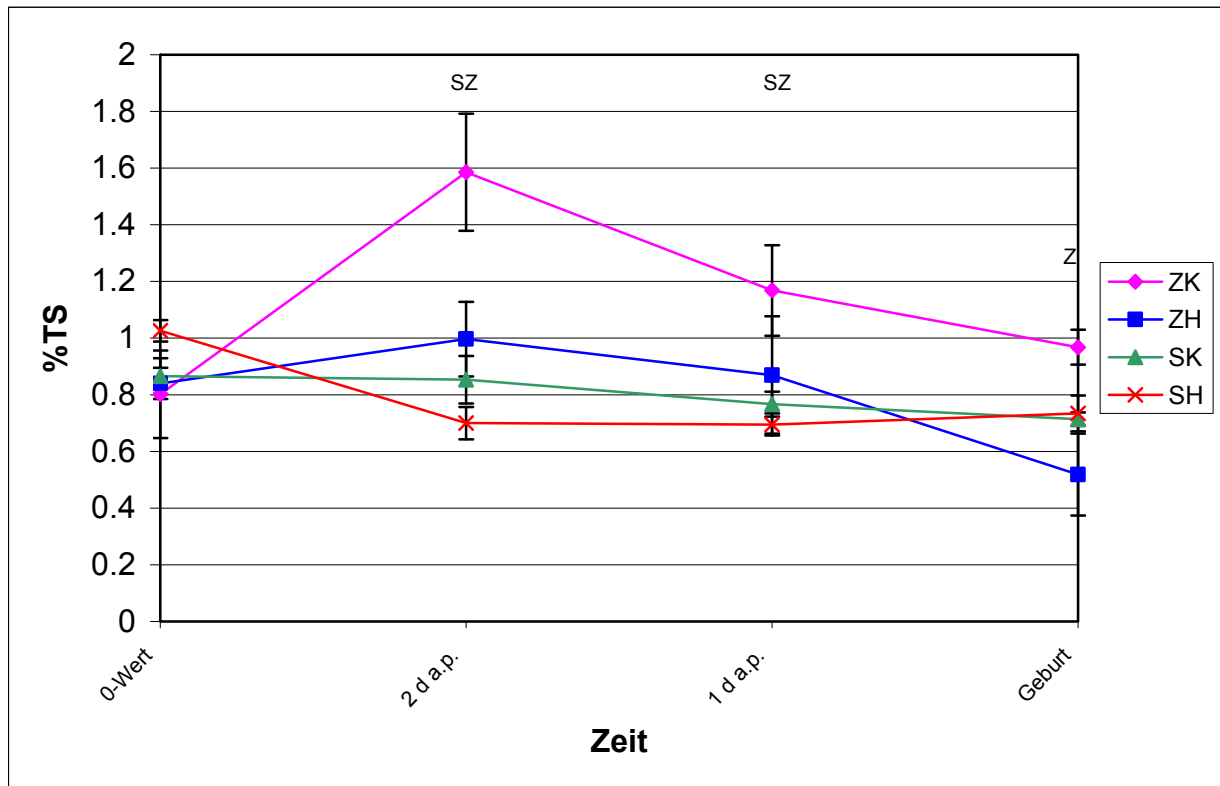
**Abbildung 16: Verlauf der mittleren Ca-Konzentrationen im Kot, MW  $\pm$  STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #, Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit SZ

Beim Verlauf der mittleren P-Konzentrationen im Kot konnte kein zeitlich signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei den Ziegen war am Tag der Geburt ein

signifikanter Gruppenunterschied messbar (ZK>ZH), speziesspezifisch traten am 2. Tag ap. und am 1. Tag ap. signifikante Unterschiede auf (Z>S) (Abbildung 17).



**Abbildung 17: Verlauf der mittleren P-Konzentration im Kot, MW  $\pm$  STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration  
Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit SZ

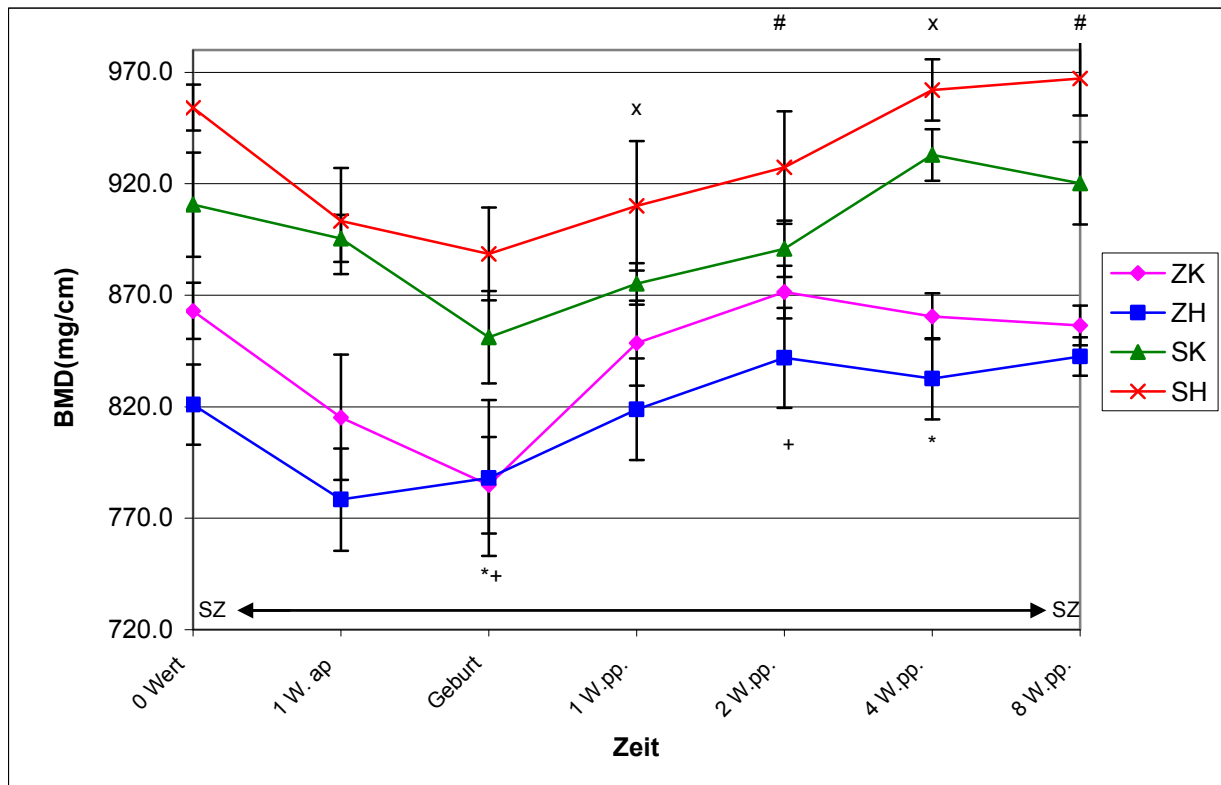
## 5.4 Die Ergebnisse der Knochendichtemessung

Die mittlere Knochendichte (BMD) sank bei allen Gruppen beginnend vom Ausgangswert 2 Wochen ap. an langsam ab und erreichte, ausser bei der Gruppe ZH, die den tiefsten Wert schon 1 Woche ap. erreichte, bei allen Gruppen den Tiefpunkt zum Zeitpunkt der Geburt. Anschliessend stieg die BMD wieder an.

Bei der Gruppe ZK kam es zu einem signifikanten Anstieg vom Zeitpunkt der Geburt bis 4 Wochen pp., bei der Gruppe ZH stieg die BMD von der Geburt signifikant an bis 2 Wochen pp..

Bei den Schafen kam es bei SK zwischen der 2. Woche pp. und der 8. Woche pp. zu einem signifikanten Anstieg der BMD, bei SH zwischen der 1. Woche pp. und der 4. Woche pp.

Während der gesamten Versuchsdauer unterschieden sich die BMD zwischen den beiden Tierarten signifikant, die Schafe lagen immer auf signifikant höheren Level als die Ziegen (Abbildung 18).



**Abbildung 18: Verlauf der BMD, MW  $\pm$  STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

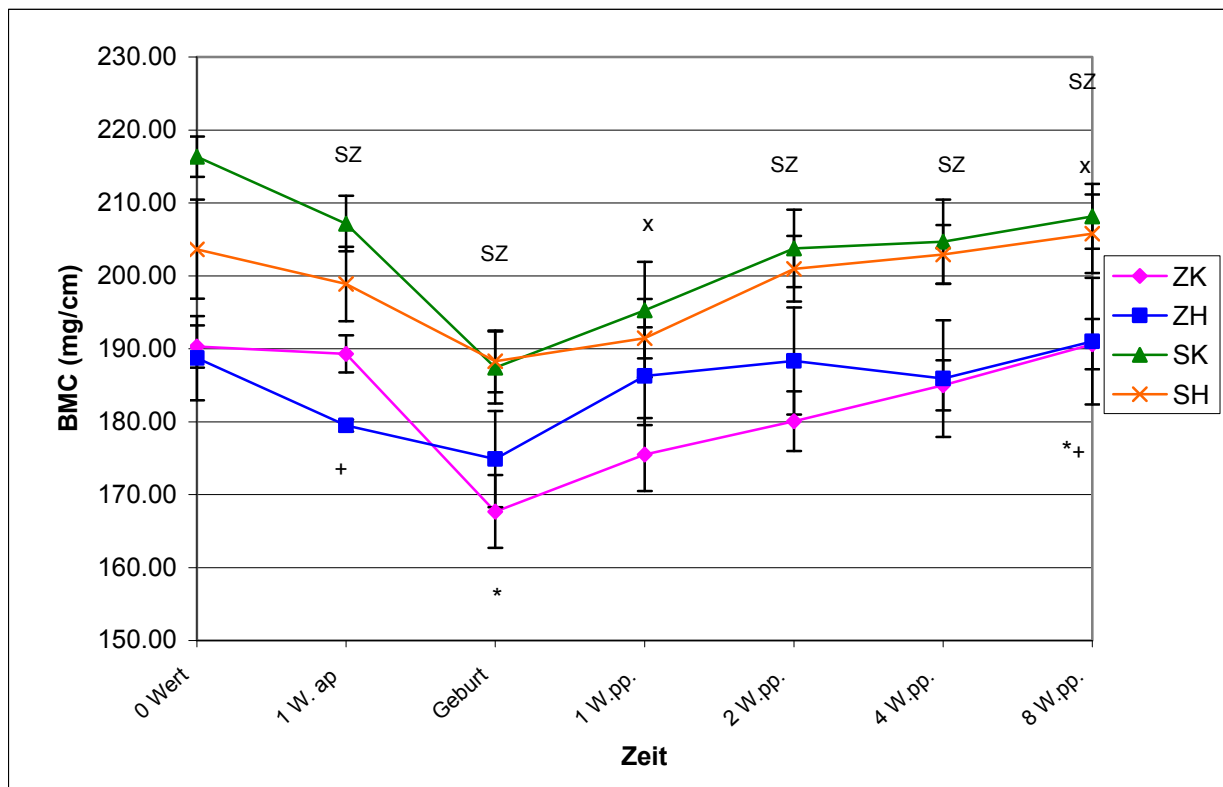
Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit SZ

Bei allen vier Gruppen kam es von der 2. Woche ap. an bis zum Zeitpunkt der Geburt zu einem Abfall des Mineralstoffgehalt (BMC) im Knochen, anschliessend stieg die BMC in allen 4 Gruppen an und erreichte, ausser in der Gruppe SK, 8 Wochen pp. wieder den Ausgangswert.

In den Gruppen ZK und ZH kam es vom Zeitpunkt der Geburt an bis zur 8. Woche pp. zu einem signifikanten Anstieg der BMC.

Bei den Schafen war nur bei der Gruppe SH von 1 Woche pp. an bis zu 8. Woche pp. ein signifikanter Anstieg festzustellen.

1 Woche ap., am Tag der Geburt, 2 Wochen pp., 4 Wochen pp. und 8 Wochen pp. des Versuchs unterschied sich die BMC zwischen den beiden Tierarten signifikant, die Schafe wiesen einen signifikant höheren Wert auf als die Ziegen (Abbildung 19).



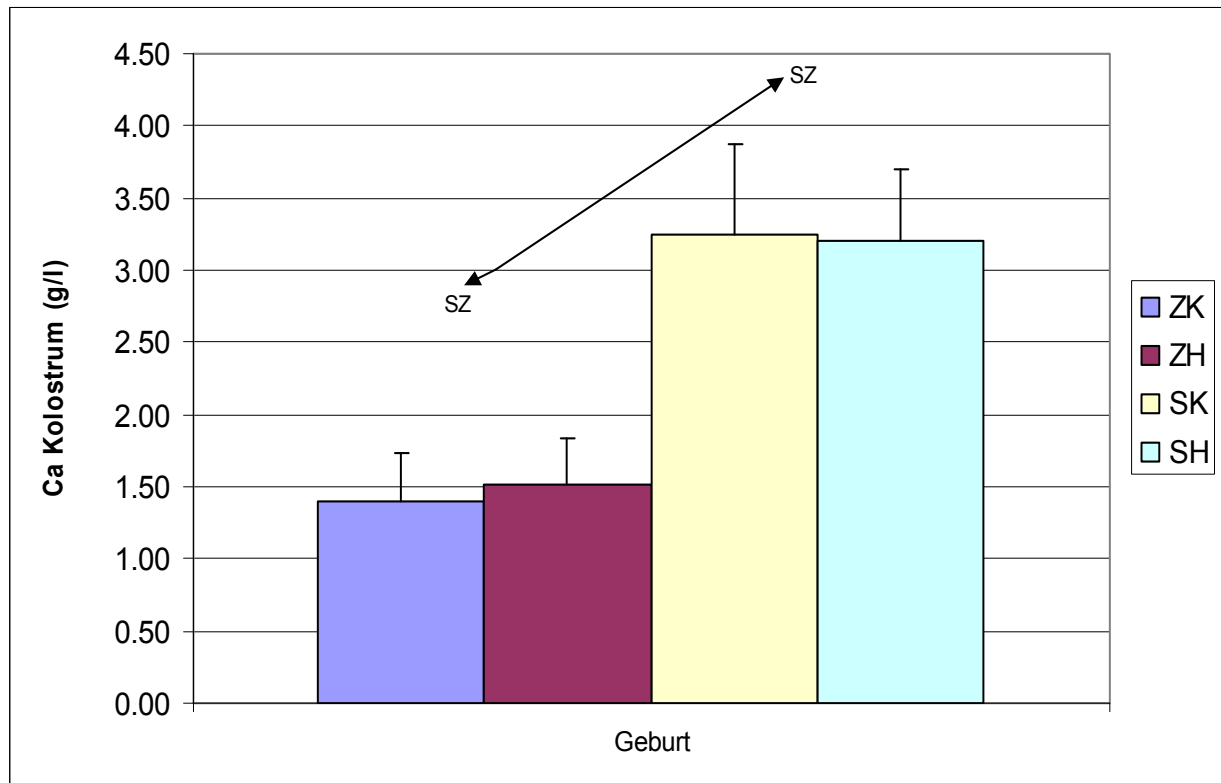
**Abbildung 19: Verlauf der mittleren BMC, MW  $\pm$  STE**

ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) zeitliche Unterschiede innerhalb der Gruppen werden wie folgt gekennzeichnet: Gruppe ZK mit \*; Gruppe ZH mit +; Gruppe SK mit #; Gruppe SH mit x. Signifikante Gruppenunterschiede zwischen ZH und ZK mit Z, zwischen SH und SK mit S; Signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen mit SZ

## 5.5 Ergebnisse der Kolostrumanalysen

Die mittleren Ca-Konzentrationen im Kolostrum wiesen bei den Schafen einen signifikant höheren Wert auf als bei den Ziegen. Bei den Ziegen lag der Wert bei durchschnittlich  $1,5 \pm 0,6$  g/l, bei den Ziegen bei  $3,2 \pm 1,3$  g/l (Abbildung 20).



**Abbildung 20: Verlauf der mittleren Ca-Konzentration im Kolostrum, MW  $\pm$  STE**

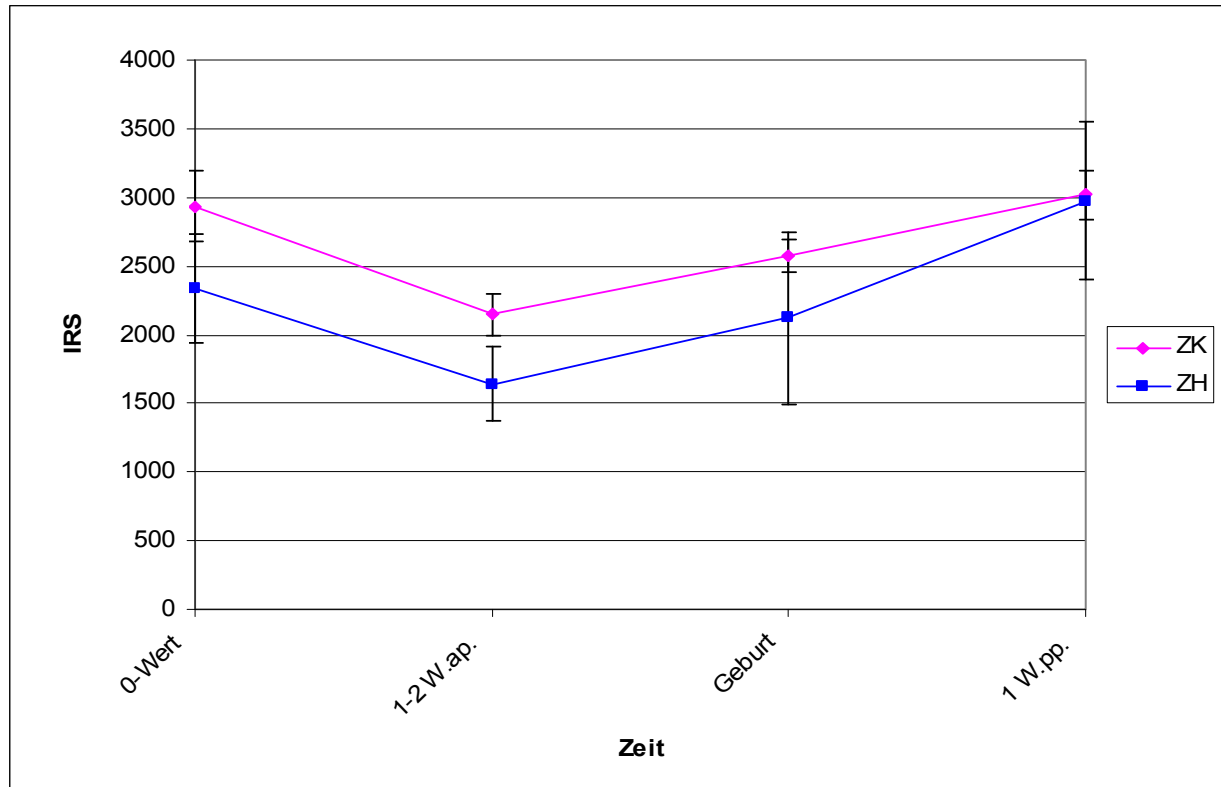
ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration, SK = Schafe mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, SH = Schafe mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

Signifikante ( $p \leq 0.05$ ) Gruppenunterschiede zwischen den Schafen und den Ziegen werden mit SZ gekennzeichnet

## 5.6 Semiquantitative Erfassung der VDR-Mengen in Biopsien des Colon descendens

Der Verlauf des Immunreactive score (IRS) ergab weder zeitlich noch zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied. Zum Zeitpunkt des 0-Werts lag der IRS-Wert bei der Gruppe ZK tendenziell höher als bei der Gruppe ZH. Bei beiden Gruppen sanken die Werte dann bei der Entnahme 1-2 Woche ap. ab, wobei bei der Gruppe ZK der IRS auf einem höheren Level blieb als bei ZH. Zum Zeitpunkt der

Geburt blieb der IRS bei beiden Gruppen relativ konstant. Er stieg dann 1 Woche pp. an, wobei zu diesem Zeitpunkt die beiden Gruppen praktisch den gleichen IRS aufwiesen (Abbildung 21).



**Abbildung 21: Verlauf des mittleren IRS im Colon descendens, MW ± STE**

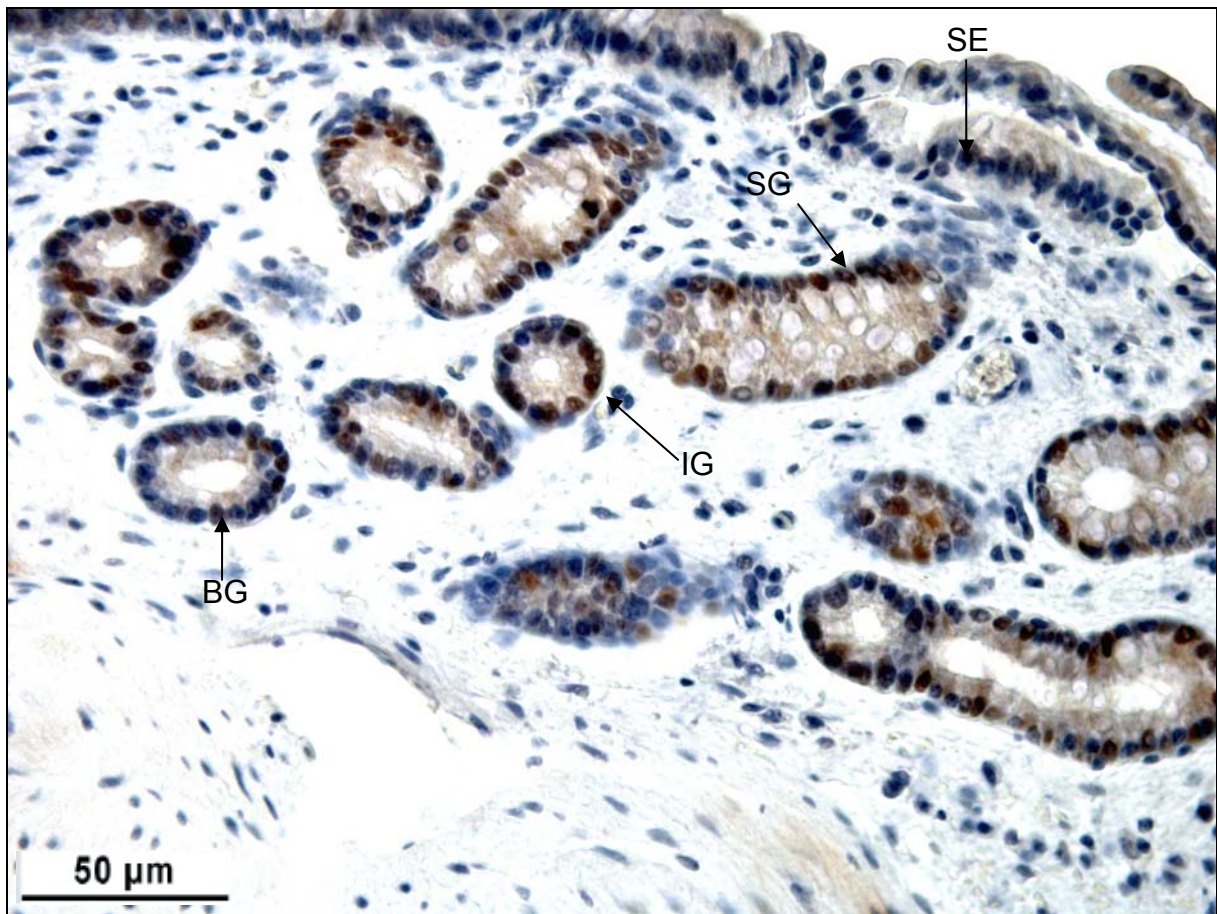
ZK = Ziegen mit bedarfsdeckender Ca-Konzentration in der Ration, ZH = Ziegen mit 2.5 x dem Bedarf entsprechender Ca-Konzentration in der Ration

### 5.6.1 Histomorphologische Beurteilung der Biopsienproben

In den Biopsien waren morphologisch folgende Strukturen erkennbar: Als tiefste Schicht und nicht in allen Schnitten vorhanden, die longitudinal und quer angeordnete glatte Muskulatur der Tunica muscularis. Darauf folgte nach der Tunica submucosa die Tunica mucosa mit ihren in dem Bindegewebe der Lamina propria eingebetteten Drüsen. Da es sich bei den Biopsien um Colonproben handelte, wiesen diese viele Becherzellen auf, welche sich VDR-negativ darstellten. Dadurch entstand ein deutlicher Kontrast zwischen positiv und negativ angefärbten Zellen (Abbildungen 16 und 17). Als letzte Lage folgte schliesslich das Oberflächenepithel. Spezifisch angefärbt wurden lediglich die Kerne der Enterozyten. Im Zytoplasma dieser Zellen liess sich ebenfalls, wenn auch eine deutlich schwächere,

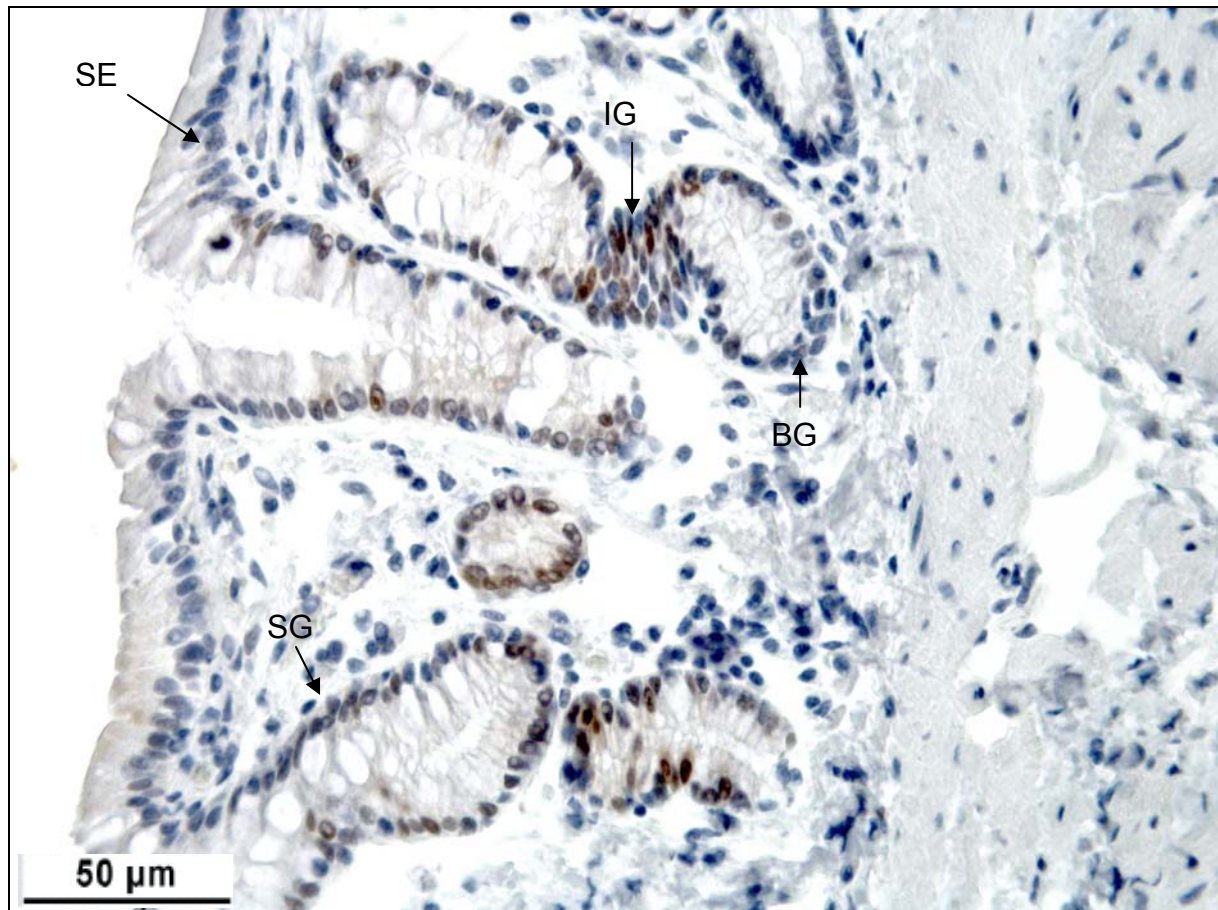


immunhistochemische Reaktion nachweisen. In den basalen Drüsenabschnitten (BG) waren hauptsächlich sehr schwach bis schwach angefärbte Enterozyten-Zellkerne vorhanden. Kerne mit mittlerer oder starker Färbung waren in der Unterzahl. Eine viel grössere Zahl an stark positiven Zellen befand sich vor allem in den intermediären Drüsenabschnitten (IG) und ebenfalls in den oberflächlichen Drüsenabschnitten (SG). Das Oberflächenepithel (SE) wies kaum positive Enterozyten auf (Abbildungen 22 und 23).



**Abbildung 22: Biopsie des Colon descendens einer Ziege der Kontroll-Gruppe kurz nach der Geburt, immunhistochemischer Nachweis von Vit.D-Rezeptoren.**

(SE = Oberflächenepithel, SG = oberflächliche Drüsenabschnitte, IG = intermediäre Drüsenabschnitte, BG = basale Drüsenabschnitte)



**Abbildung 23: Biopsie des Colon descendens einer Ziege der Ca-hohen Gruppe 4 Wochen nach der Geburt, immunhistochemischer Nachweis von Vit.D-Rezeptoren.**

(SE = Oberflächenepithel, SG = oberflächliche Drüsenabschnitte, IG = intermediäre Drüsenabschnitte, BG = basale Drüsenabschnitte)

## **6 Diskussion**

### **6.1 *Gesundheit der Tiere***

Das klinische Bild einer peripartalen Hypocalcämie trat bei keinem in dieser Studie eingebundenen Tiere auf. Dies, obwohl bei den Schafen mehrere Drillingsträchtigkeiten aufgetreten sind, wodurch der Bedarf an Ca, bedingt durch jeweils 3 Foeten und die mit der Geburt einsetzende Laktation, hoch war. Dies lässt darauf schliessen, dass zumindest in klinischer Hinsicht die erhöhte Ca-Zufuhr vor der Geburt weder bei den Schafen noch den Ziegen einen Einfluss gehabt hat. Es scheint allen Tieren der verschiedenen Gruppen gleichermassen möglich gewesen zu sein, die negative Ca-Bilanz im peripartalen Zeitraum so weit ausgleichen zu können, dass keine klinische Symptomatik entstehen konnte.

Bei den Schafen erwies sich die Berechnung des Geburtszeitpunktes als nicht zuverlässig. Mehrere Schafe lamteten bereits vor dem erwarteten Geburtstermin ab. Bei den Ziegen zeigte sich, dass der errechnete Geburtszeitpunkt und der tatsächliche Geburtstermin relativ genau übereinstimmten.

### **6.2 *Blutparameter***

#### **6.2.1 Mittlere totale und ionisierte Ca-Konzentrationen im Serum**

Bei Versuchsbeginn lagen die mittleren Konzentrationen des totalen Ca im Bereich der in der Literatur angegebenen Normalwerte für Ziegen und Schafe. So werden in der Literatur Referenzwerte von 2,2 – 2,7 mmol/l für die Ziege (Tschuor et al., 2008) und von 2.3 – 2.8 mmol/l für das Schaf (Tschuor et al., 2008) angegeben. Die in der vorliegenden Studie ermittelte signifikante Abnahme der mittleren Ca-Konzentrationen bei allen Gruppen kurz vor der Geburt bis zur Geburt hin konnte schon in zahlreichen weiteren Studien bei Milchkühen beobachtet werden (Hollis et al., 1981; Romo et al., 1991; Van Mosel et al., 1994; Phillippo et al., 1994; Liesegang et al., 2007). Der Grund für die Abnahme im Serum scheint die einsetzende Laktation zu sein, da die Ca-Abgabe in die Milch plötzlich stark erhöht wird. Bei allen Tieren im vorliegenden Versuch war bereits wenige Tage nach der Geburt erkennbar, dass der Organismus sich an den erhöhten Ca-Bedarf anpassen kann, da die Ca-Konzentrationen wieder ihre Ausgangswerte erreichten. Anders als bei Versuchen

mit Milchkühen konnte keine deutlich längere oder stärkere Hypocalcämie bei den Tieren, welche die Ca-reiche Ration erhielten, festgestellt werden (Green et al., 1981; Barlett und Ross, 1984; Shappell et al., 1987; Chiappi, 2003). Dies deutet darauf hin, dass eine Ca-reiche Ration bei Milchschaften und -ziegen im Gegensatz zu Milchkühen einen weniger ausgeprägten Effekt auf die Entstehung einer klinisch manifesten Hypocalcämie hat. Beim Milchschaft kann dies damit begründet werden, dass der Ca-Bedarf bedingt durch die Milchleistung geringer ist als bei Milchkühen. Bei den Milchziegen hingegen muss davon ausgegangen werden, dass wenn man das Gewicht und die Milchleistung von Milchziegen und Milchkühen vergleicht, der Ca-Bedarf für die Milchproduktion auf das Gewicht bezogen ungefähr der gleiche sein sollte bei beiden Tierarten. Andererseits benötigen die Ziegen und Schafe aber vermehrt Ca bereits vor der Geburt, um den Bedarf für die Calcifizierung des Skelettes der Foeten, der bedingt durch die häufig vorkommenden Mehrlingsträchtigkeiten hoch ist, zu decken. Eine mögliche Hypothese um den geringen Einfluss der Ca-reichen Ration zu erklären, könnte eine bessere und schnellere Adaptation des Organismus beim kleinen Wdk auf den erhöhten Ca-Bedarf nach der Geburt sein. Möglicherweise sind die aktiven Absorptionsmechanismen im Darm schneller einsatzbereit und effizienter beim kleinen Wdk im Vergleich zur Milchkuh.

Die mittleren Konzentrationen des ionisierten Ca im Serum zeigten bei den Ziegen einen ähnlichen Verlauf wie die mittleren Konzentrationen des totalen Ca. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Abfall zur Geburt hin. Im Vergleich zur totalen Ca-Konzentration fielen die Werte in der Gruppe ZH stärker ab und erholten sich auch deutlich langsamer als in der Gruppe ZK. Dies könnte für einen negativen Einfluss der Ca-reichen Ration auf den Ca-Stoffwechsel sprechen. Es kann davon ausgegangen werden, dass ein bedarfsdeckender Gehalt in der Ration dazu führt, dass Ca rascher aktiv aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert bzw. aus dem Knochen resorbiert wird, um den erhöhten Ca-Bedarf bei einsetzender Laktation zu decken.

### **6.2.2 Mittlere Phosphor- und Magnesium-Konzentrationen im Serum**

Bei allen Gruppen war ein leichter aber nicht signifikanter Abfall der mittleren P-Konzentrationen um den Zeitpunkt der Geburt festzustellen. Bei Milchkühen war dieser Abfall signifikant (Goff et al., 1997; Chiappi, 2003). Bei Ziegen und Schafen

scheint die bei der Geburt auftretende Hypophosphatämie eine weniger grosse Rolle zu spielen als bei Milchkühen. Die hohen Ca-Konzentrationen der Rationen hatten bei den kleinen Wiederkäuern offenbar kaum Einfluss auf die mittleren P-Konzentrationen im Serum, da kein deutlicher Unterschied bezüglich dieses Parameters zwischen Tieren mit hohem Ca-Gehalt in der Ration und solchen mit lediglich bedarfsdeckender Ca-Gabe erkennbar war. Im Gegensatz dazu ergaben vergleichbare Studien an Milchkühen diesbezüglich zum Teil deutliche Unterschiede. Chiappi (2003) und Shappell et al. (1987) konnten beispielsweise zeigen, dass eine Ration mit einem tiefen Ca-Gehalt zu einer stärkeren Abnahme des P im Serum führt zum Zeitpunkt der Geburt als eine Ration mit hohem Ca-Gehalt. Sie begründeten dies einerseits damit, dass die tieferen P-Werte auf die geringere Ca-Abnahme zurückzuführen seien und andererseits damit, dass die höheren P-Werte der Tiere mit hoher Ca-Konzentration in der Ration durch die tieferen PTH-Werte dieser Gruppe zu erklären wären. PTH führt in der Niere zu einer Steigerung der tubulären Ca-Rückresorption sowie zu einer Erhöhung der tubulären P-Ausscheidung (Kraft, 1999). In der vorliegenden Studie konnte während des Versuches keine signifikante Zunahme der PTH-Konzentrationen beobachtet werden, deshalb kam es vermutlich auch nicht zu einer verstärkten tubulären Ausscheidung des P. Entgegen diesen Befunden erzielten Green et al. (1981) und Goff und Horst (1997a) die stärkste Hypophosphatämie bei Tieren, die eine Ration mit hohem Ca-Gehalt erhielten.

Entgegen den Erwartungen fielen bei allen Gruppen zum Zeitpunkt der Geburt die mittleren Mg-Konzentrationen ab. Typischerweise kommt es im Zusammenhang mit der Hypocalcämie zum Zeitpunkt der Geburt beim Rind aber eher zu einer Hypermagnesämie, da das bei Ca-Mangel ausgeschüttete PTH die tubuläre Rückresorption von Mg in der Niere erhöht (Allen und Sansom, 1985). Da der Ca-Abfall bei den kleinen Wdk jedoch nicht so ausgeprägt ist wie beim Rind, könnte dies eine Erklärung für die hier fehlende Hypermagnesämie sein.

Die Aufrechterhaltung eines normalen Mg-Plasmaspiegels ist abhängig vom Mg-Gehalt der Ration (Goff et al., 1997). Die Mg-Absorption über den Pansen wird durch die Mg-Konzentration in der Pansenflüssigkeit und die vollständige Funktion der Mg-Transportmechanismen beeinflusst (Martens, 2000). Eine Erklärung für die leichte Hypomagnesämie in der vorliegenden Studie könnte demnach ein erhöhter Bedarf an Mg sein, der durch die Geburt an sich und die einsetzende Laktation zu

begründen ist und der durch den Mg-Gehalt im Futter nicht mehr gedeckt werden konnte. Da genügend Mg im Futter vorhanden war zur Bedarfsdeckung, ist allenfalls die ungenügende Kraftfutteraufnahme am Tag der Geburt bei einigen Tieren eine mögliche Erklärung der Hypomagnesämie.

Eine Hypomagnesämie selbst beeinflusst den Ca-Stoffwechsel über zwei Wege: Einerseits durch die Reduktion der PTH-Sekretion und zweitens durch die Reduktion der Sensitivität des Gewebes für PTH. Dies führt zu einer Hypocalcämie und kann somit zur Entstehung einer klinisch relevanten Gebärpareserkrankung beitragen (Rude, 1998).

### **6.2.3 Mittlere OC-Konzentrationen und AP-Aktivitäten im Serum**

Die mittleren OC-Konzentrationen blieben bei allen vier Gruppen während der 1. Woche pp. stark vermindert. Eine Abnahme der OC-Konzentrationen war bereits ab 1 Woche ap. messbar. In diesem Zeitraum sind Knochenformation und –resorption scheinbar entkoppelt. Der Knochenaufbau ist zugunsten des erhöhten Ca-Bedarfs für die Laktation vermindert. Eine Woche pp. begannen die OC-Konzentrationen in allen vier Gruppen wieder signifikant anzusteigen, das heisst, es wird zu diesem Zeitpunkt wieder vermehrt Knochen aufgebaut. Ähnliche Ergebnisse erzielten Liesegang et al. (2005) in einer Studie mit Ziegen und Schafen und Liesegang et al. (2008) mit Milchkühen. Während der 1. Woche pp. konnten in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die veränderten Ca-Konzentrationen in der Ration scheinen bei den kleinen Wdk keinen Einfluss auf die Knochenbildung zum Zeitpunkt der Geburt zu haben. In allen vier Gruppen sank das OC zum Zeitpunkt der Geburt auf etwa denselben Wert ab. Es scheint, dass die Knochenbildung in allen Gruppen auf ein Minimum reduziert wird und somit das Ca für die einsetzende Laktation zur Verfügung gestellt werden konnte. Interessant war aber in der vorliegenden Studie der stark signifikante Anstieg der OC-Konzentrationen in der Gruppe ZH. Diese Gruppe wies einen deutlichen signifikanten Unterschied 4 Wochen pp im Vergleich zur Gruppe ZK auf. Dieser ausgeprägte Anstieg der OC-Werte der Gruppe ZH ist schwer zu interpretieren. Er deutet auf jeden Fall auf eine stärkere Knochenbildung hin als in den anderen Gruppen. Zu diesem Zeitpunkt wird vermutlich bedingt durch die erhöhte Ca-Zufuhr vor der Geburt vermehrt Ca in die Knochen eingebaut. Das könnte bedeuten, dass



durch die zusätzliche Ca-Zufuhr eine gewisse Ca-Konzentration überschüssig geblieben ist, die nun zusätzlich in den Knochen eingebaut werden kann.

In dieser Studie wurde die totale AP-Aktivität bestimmt. Die für die Knochenbildung spezifischere bAP wurde nicht untersucht. Die Resultate der totalen AP-Aktivitäten sind für den Knochenstoffwechsel weniger aussagekräftig, da in diesen Parameter auch AP-Aktivitäten aus Niere, Leber, Darmtrakt und Plazenta miteinfließen. Die allgemein tiefen Werte vom Zeitpunkt der Geburt bis 1 Woche pp. lassen aber doch auf eine verminderte Knochenbildung schliessen. Ein Einfluss der unterschiedlichen Ca-Mengen in der Ration konnte nicht festgestellt werden. Die Werte der totalen AP-Aktivität lagen aber bei den Schafen während des gesamten Versuches signifikant höher als bei den Ziegen. Es scheint, dass die Schafe allenfalls physiologisch bedingt höhere Aktivitäten in der Leber, der Niere, im Darmtrakt, in der Plazenta oder im Knochen aufweisen. Um diesen speziesspezifischen Unterschied genauer begründen zu können, wäre die Messung der bAP nötig gewesen.

#### **6.2.4 Mittlere 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD- und PTH-Konzentrationen im Serum**

Die mittleren 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD-Konzentrationen stiegen bei allen vier Gruppen mit dem Zeitpunkt der Geburt deutlich an. Diese Ergebnisse zeigen, dass es durch die verminderten Ca-Konzentrationen im Blut zu einer vermehrten Bildung von 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD kam. 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD ist wesentlich für die aktive Absorption von Ca aus dem Magen-Darm-Trakt verantwortlich. Es spielt ferner bei der Mobilisierung von Ca aus dem Knochen eine grosse Rolle (Kaune, 2000; Horst et al, 1994). Dies spiegelte sich auch in erhöhter Anzahl der VDR und der erhöhten Knochenresorption nach der Geburt wieder um genügend Ca für die einsetzende Laktation bereitstellen zu können. Etwa 4 Tage pp. begannen die 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD-Konzentrationen wieder langsam abzusinken. Der Calciumstoffwechsel der Tiere scheint zu diesem Zeitpunkt an den Bedarf adaptiert zu sein, was zu einer positiven Calciumbilanz führt. Das heisst, dass die Tiere nun genügend Calcium über die Nahrung aufnehmen, sowohl aktiv als auch passiv. Eine Zunahme der 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD-Konzentrationen im Serum ab dem Zeitpunkt der Geburt konnte auch von Liesegang et al. (2005, 2007) in einer Studie mit Ziegen und Schafen in der ersten bzw. in der zweiten Laktation gezeigt werden. Dort kam es ebenfalls zu einem Anstieg der 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD-Konzentrationen in der 1. Woche pp.

Da PTH bei erniedrigtem Ca-Spiegel vermehrt sezerniert wird, wäre ein deutlicher Anstieg der mittleren PTH-Konzentrationen nach der Geburt bei allen Gruppen zu erwarten gewesen. In Studien mit Milchkühen war eine Zunahme der PTH-Konzentrationen nach der Geburt messbar (Chiappi, 2003; Horst, 2003). Das in der vorliegenden Studie verwendete Messverfahren für Ziegen und Schafen ist nicht sehr spezifisch. Die hier erzielten Ergebnisse sind deshalb schwer zu interpretieren.

#### **6.2.5 Mittlere ICTP- und CTX-Konzentrationen im Serum**

Der bei allen vier Gruppen in der ersten Woche der Laktation aufgetretene Peak der ICTP-Konzentrationen zeigt, dass bei beiden Tierarten zu diesem Zeitpunkt und vermutlich bereits zum Ende der Trächtigkeit vermehrt Knochen mobilisiert wurde. Das dadurch zur Verfügung gestellte Ca wird benötigt, um den erhöhten Calciumbedarf für die Calcifizierung des Skelettes der Föten in den letzten Wochen ap. sowie für die Milchbildung zu decken. Die Resultate zeigen, dass es trotz 2.5-facher Überversorgung an Ca über das Futter in den ersten Laktationsmonaten zu einem erhöhten Knochenabbau kommt. Interessanterweise erscheint dieser bei den Schafen wesentlich ausgeprägter zu sein als bei den Ziegen, da der Anstieg der ICTP-Konzentrationen bei allen Schafen unabhängig von der Gruppe signifikant höher war. Allenfalls könnte dies damit erklärt werden, dass Schafe viel häufiger Mehrlinge zur Welt bringen als Ziegen und somit der entstehende Ca-Bedarf bedingt durch die Calcifizierung des Skelettes der Foeten grösser ist. Somit muss bei den Schafen mehr Ca aus dem Knochen mobilisiert werden, um den Ca-Bedarf decken zu können. Eine Woche pp. begannen die ICTP-Werte bei allen vier Gruppen wieder abzusinken, was darauf schliessen lässt, dass der Ca-Stoffwechsel in der späteren Laktation wieder adaptiert ist. Das heisst, die Tiere nehmen genügend Ca über die Nahrung auf, um den Bedarf zu decken. Folglich muss Ca nicht mehr vermehrt aus dem Knochen bereitgestellt werden und die Knochenformation steht wieder im Gleichgewicht mit der Knochenresorption. Die in einer Studie mit Milchkühen gemessenen ICTP-Konzentrationen sind vergleichbar mit denjenigen der Ziegen in dieser Studie (Liesegang et al., 2008). Ergebnisse von Liesegang et al. (2005, 2007), die sowohl in einer ersten wie auch zweiten Trächtigkeits- und Laktationsperiode mit Ziegen und Schafen durchgeführt wurden, ergaben bei den Ziegen vergleichbare Resultate bei den ICTP-Konzentrationen. Bei den Schafen hingegen wurden in der vorliegenden Studie deutlich höhere ICTP-Werte nach der Geburt gemessen als in



jenen von Liesegang et al. (2005, 2007). Es kann davon ausgegangen werden, dass das Alter der Schafe einen grossen Einfluss auf den Knochenabbau ausübt im Vergleich zu den Ziegen. Die älteren Schafe waren in der vorliegenden Studie grösstenteils schon in der 5. Laktation, während dieselben Tiere bei Liesegang et al. (2005, 2007) in der 1. bzw. in der 2. Laktation waren. Die älteren Tiere scheinen also deutlich mehr Knochen abzubauen als die jungen. Den älteren Tieren fällt es demnach schwerer, Ca vermehrt aktiv über den Darm zu resorbieren. Deshalb muss vermehrt Ca aus dem Knochen zur Verfügung gestellt werden. Dies kann einerseits dadurch begründet werden dass, wie in einer Studie von Horst et al. (1990) mit Milchkühen beschrieben, bei älteren Tieren mit zunehmendem Alter die Vit.D-Rezeptoren ihre Ansprechbarkeit auf  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  verlieren und die Konzentration der Vit.D-Rezeptoren im Zielgewebe abnimmt (Goff et al., 1991b). Andererseits stellten Johnson et al. (1995) fest, dass die Aktivität der renalen  $\text{C}_{24}$ -Hydroxylase, ein Enzym, welches  $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}$  inaktiviert, bei älteren Kühen dramatisch ansteigt. Deshalb mobilisieren ältere Tiere, um den erhöhten Ca-Bedarf im peripartalen Zeitraum decken zu können, vermehrt Ca aus dem Knochen. Interessanterweise hat das Alter der Ziegen einen deutlich weniger ausgeprägten Einfluss auf den Knochenabbau im Vergleich zu den Schafen. Die aktive Ca-Absorption im Darm ist bei Ziegen im Alter folglich weniger eingeschränkt als bei Schafen und Kühen.

Der Verlauf der mittleren CTX-Konzentrationen war vergleichbar mit jenen der ICTP-Konzentrationen. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Anstieg gleich nach der Geburt in allen vier Gruppen, was erneut bestätigt, dass es zu einer erhöhten Mobilisation von Ca aus dem Knochen kommt. Auch der weitere Verlauf der CTX-Konzentrationen zeigt, dass der Calciumstoffwechsel der Tiere sich im Verlaufe der Laktation wieder zu adaptieren vermag. Aus den Ergebnissen kann gefolgert werden, dass der Ca-Gehalt der Ration bei kleinen Wiederkäuern keinen Einfluss auf die Mobilisation von Ca aus dem Knochen hat. Dies widerspricht den Ergebnissen, die in Studien mit Milchkühen gemessen wurden (Van de Braak et al., 1987). Auch die CTX-Konzentrationen der Schafe sind signifikant höher als die der Ziegen, was auf eine stärkere Ca-Mobilisation aus dem Knochen schliessen lässt. Die Ergebnisse der Ziegen sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (Liesegang et al. 2005; 2007). Der Anstieg der CTX-Konzentrationen nach der Geburt ist bei den Schafen viel ausgeprägter als bei den Versuchen von Liesegang et al. (2005, 2007)

mit den gleichen Tieren. Es zeigt sich also auch beim Vergleich der CTX-Konzentrationen verschiedener Studien, dass das Alter der Schafe einen deutlichen Einfluss auf den Knochenabbau hat. Die älteren Tiere müssen offensichtlich deutlich mehr Knochen abbauen als die jungen um das Ca-Defizit bedingt durch den erhöhten Ca-Bedarf für die Calcifizierung des Skelettes der Foeten und der einsetzenden Laktation zu kompensieren. Wie bereits bei den Resultaten der ICTP-Konzentrationen diskutiert, fällt es den älteren Tieren offensichtlich schwerer, Ca vermehrt aktiv über den Darm zu resorbieren.

### **6.3 Parameter im Urin**

#### **6.3.1 Mittlere Calcium-Konzentrationen im Urin**

Der Verlauf der Ca-Konzentrationen im Urin war bei Ziegen sehr uneinheitlich und deshalb schwer zu beurteilen. Bei den Schafen blieben die Werte recht konstant, es konnte auch kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe SH und der Kontrollgruppe (SK) festgestellt werden. Dies lässt darauf schliessen, dass bei Fütterung einer Ration mit erhöhten Ca-Gehalt nicht vermehrt Ca mit dem Urin ausgeschieden wird, was allenfalls erwartet werden könnte. Anhand der Resultate der Analyse des Ca im Kot kann gezeigt werden, dass der grösste Teil des überschüssigen Ca vom Organismus nicht absorbiert, sondern wieder über den Kot ausgeschieden wurde. Somit musste der Organismus nicht vermehrt Ca über den Urin ausscheiden, um die Ca-Konzentration im Serum im Gleichgewicht zu halten. Die Ca-Konzentration im Serum wird unter anderem über die Niere reguliert. Dieser Regulationsmechanismus wird bei der Gebärpäreseprophylaxe mit Hilfe des DCAB-Konzeptes genutzt (Goff und Horst, 1997). Durch die Zugabe von anionischen Salzen wird eine metabolische Acidose induziert. Es wird angenommen, dass als erstes zur Neutralisierung der absorbierten Anionen und zur Konstanterhaltung des Blut-pH-Wertes eine Zunahme der  $H^+$ -Ionen stattfindet. Dies wird durch eine reduzierte renale  $H^+$ -Ausscheidung erreicht, welche zu einer vermehrten renalen Ca-Ausscheidung führt (Kamphues, 1996). Als Folge des Ca-Verlustes im Harn sinkt der Ca-Spiegel des Blutes und die PTH- und  $1,25-(OH)_2VitD$ - Ausschüttung wird gefördert (Goff, 2000). In der vorliegenden Studie wurden keine anionischen Salze eingesetzt.

In einer Studie an Milchkühen wurde ein Abfall der Ca-Werte im Urin während der ersten 3 Tage nach der Geburt gemessen, was damit erklärt wurde, dass vermehrt Ca im Körper abgebaut und für die Milchproduktion gebraucht wurde (Chiappi, 2003). Bei den Milchschaafen und –ziegen in dieser Studie konnte ein solcher Verlauf nicht beobachtet werden, was allenfalls damit erklärt werden könnte, dass der Ca-Bedarf durch die einsetzende Laktation durch besser funktionierende aktive Ca-Mobilisations- und Absorptionsmechanismen gedeckt werden konnte.

### **6.3.2 Mittlere HYP-Konzentrationen im Urin**

Der Verlauf der HYP-Konzentrationen bei den Ziegen war schwer zu interpretieren. Möglicherweise ist die Nachweismethode nicht geeignet für diese Spezies. Bei den Schafen kam es zu einem Anstieg der HYP-Konzentrationen nach der Geburt. Da es sich bei HYP um einen unspezifischen Knochenresorptionsmarker handelt, ist dies zusätzlich ein Hinweis darauf, dass es nach der Geburt zu einer Mobilisation von Ca aus dem Knochen kommt. HYP ist allerdings nicht sehr spezifisch für Knochen und deshalb auch ungeeigneter um den Knochenabbau zu beurteilen als andere spezifische Knochenresorptionsmarker. HYP eignet sich nur um einen 1. Eindruck über den Knochenstoffwechsel zu gewinnen (Rosalki, 1998; Liesegang 2000).

## **6.4 Ergebnisse der Kotanalyse**

Während der Fütterung des Versuchsfutters schieden die Versuchsgruppen (ZH und SH) signifikant mehr Ca aus als die Tiere der Kontrollgruppen. Dies lässt darauf schliessen, dass ein grosser Teil des zusätzlich gefütterten Ca im Darm nicht absorbiert werden konnte und deshalb einfach wieder ausgeschieden wurde. Es scheint, als gelange die Kapazität der Absorption an ihre Grenzen.

Die P-Konzentrationen im Kot sind durch die hohen Ca-Konzentrationen der Ration von ZH und SH nicht beeinflusst worden. Lediglich am Tag der Geburt waren bei den Ziegen signifikante Unterschiede zwischen Versuchsgruppe und Kontrollgruppe gemessen worden. Es scheint, als hätte die Kontrollgruppe deutlich weniger P aus dem Darm absorbiert, als die Versuchsgruppe. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Ziegen der Versuchsgruppe mehr P benötigen um das Ca/P-Verhältnis auszugleichen.

### **6.5 Mittlere Knochendichte und Mineralstoffgehalt des Knochens**

Die mittlere Knochendichte und der mittlere Mineralstoffgehalt des Knochens begannen bei allen Gruppen bereits vor der Geburt abzusinken, was darauf hinweist, dass es schon vor der Geburt zu einem vermehrten Knochenabbau kommt. Da Schafe und Ziegen häufig mit Mehrlingen trächtig sind, ist der Ca-Bedarf bereits am Ende der Trächtigkeit erhöht, um die Calcifizierung der foetalen Skelette zu gewährleisten. Damit könnte die Abnahme der Knochendichte und des Mineralstoffgehalts vor der Geburt erklärt werden. Weshalb die Knochenresorptionsmarker ICTP und CTX im Vergleich zur Knochendichte und dem Mineralstoffgehalt verzögert anzusteigen beginnen, lässt sich vermutlich damit erklären, dass eine gewisse Zeit verstreicht bis die Knochenabbau marker im Blut nachweisbar sind. Ab 1 Woche pp. begannen Knochendichte und Mineralstoffgehalt wieder anzusteigen. Dieser Anstieg korreliert mit den Ergebnissen der Knochenresorptionsmarker: ICTP und CTX begannen 1 Woche pp. wieder abzusinken. Es stellt sich also im Verlaufe der Laktation wieder eine positive Ca-Bilanz ein, weshalb es nicht mehr nötig ist, Ca aus dem Knochen zu mobilisieren. Zu vergleichbaren Resultaten kamen bereits Liesegang et al. (2005, 2007). Weder bei der Knochendichte noch beim Mineralstoffgehalt war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit hohem Ca in der Ration und den Kontrollgruppen zu messen. Trotz erhöhter Ca-Zufuhr über das Futter konnte also der Knochenabbau kurz nach der Geburt nicht verhindert werden. Auch Tiere, die vermehrt Ca erhalten, können dieses also nicht in ausreichendem Masse absorbieren, um ihren, durch die Foeten und die Milchbildung enorm erhöhten Ca-Bedarf, zu decken. Auffallend war auch der tierartspezifische signifikante Unterschied während des gesamten Versuches. Die Schafe haben sowohl eine höhere Knochendichte als auch einen höheren Mineralstoffgehalt als die Ziegen. Dies wurde bereits in weiteren Studien (Liesegang et al., 2005, 2007) festgestellt. Keine der beiden Spezies wies aber gegenüber der anderen eine deutlich stärkere Abnahme von Knochendichte und Mineralstoffgehalt auf, so dass man die speziesspezifischen Unterschiede bezüglich der Ergebnisse der ICTP-Konzentrationen oder der CTX-Konzentrationen erklären könnte. Interessanterweise fiel die Knochendichte bei den Schafen zum Zeitpunkt der Geburt in dieser Studie weniger deutlich ab als in den Versuchen von Liesegang et al. (2005, 2007). Diese Ergebnisse sind im Bezug auf die Tatsache, dass die Knochenresorptionsmarker in diesem Versuch stärker als in den Studien von

Liesegang et al. (2005, 2007) anstiegen, widersprüchlich. Es wäre zu erwarten gewesen, dass die Knochendichte bei den Schafen im vorliegenden Versuch deutlich stärker abnimmt, als bei den jüngeren Tieren in den Versuchen von Liesegang et al. (2005, 2007). Dies deshalb, da angenommen wird, dass der Ca-Bedarf der älteren Tiere, der durch die Mobilisation aus dem Knochen gedeckt werden muss, vermutlich höher ist als jener der jüngeren Tiere. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die BMD sowohl von BMC wie auch von der corticalen Dicke abhängig ist. In dieser Studie wurde die corticale Dicke nicht gemessen und kann somit nicht beurteilt werden. Anders präsentierten sich die Resultate des Mineralstoffgehalts des Knochens. Verglichen mit den Ergebnissen von Liesegang et al. (2005, 2007) fielen zum Zeitpunkt der Geburt die Werte bei den Schafen stärker ab. Dies würde die Vermutung wiederum bestärken, dass das Alter der Tiere einen Einfluss auf das Ausmass des Knochenabbaus hat. Bei den Ziegen war der Abfall von BMD und BMC zum Zeitpunkt der Geburt ungefähr gleich ausgeprägt wie in den Versuchen von Liesegang et al. (2005; 2007). Dies würde wiederum bestätigen, dass bei den Ziegen das Alter nicht den gleich grossen Einfluss auf den Ca-Stoffwechsel hat wie bei den Schafen.

## **6.6 *Parameter im Kolostrum***

Die Ca-Konzentrationen im Kolostrum wiesen bei den Schafen einen signifikant höheren Wert auf als bei den Ziegen. Dies wird auch in der Literatur so festgehalten. Schafe produzieren weniger Milch als die Ziegen, dafür ist der Ca-Gehalt der Milch deutlich höher (Liesegang et al., 2006). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ZH und ZK sowie SH und SK konnten nicht festgestellt werden. Es scheint keinen messbaren Einfluss des Ca-Gehalts in der Ration auf die Ca-Konzentration des Kolostrums zu geben. Die Ca-Gabe über den Bedarf hinaus, führt also nicht zu einem Ansteigen der Ca-Konzentration in der Milch.

## **6.7 *Semiquantitative Erfassung der VDR-Mengen in Biopsien des Colon descendens***

Der Verlauf des IRS bei den beiden Ziegengruppen ergab weder zeitlich noch zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied. Es fiel aber auf, dass eine

Woche vor der Geburt der IRS gegenüber dem Nullwert abgefallen war. Zum Zeitpunkt der Geburt war der IRS immer noch relativ tief, 1 Woche pp. war er dann aber sichtbar angestiegen. Dies spricht dafür, dass es erst nach der Geburt zur vermehrten Bildung der Vitamin D-Rezeptoren kam, um eine vermehrte aktive Mobilisation von Ca aus dem Darm zu ermöglichen. Es scheint sich ähnlich wie beim Knochenstoffwechsel zu verhalten, auch dort steigen die Knochenresorptionsmarker (ICTP, CTX) erst nach der Geburt an. Interessanterweise lag vor und zum Zeitpunkt der Geburt der IRS bei der Gruppe ZH etwas tiefer als bei der Gruppe ZK, der Unterschied war aber nicht signifikant. Erst 1 Woche pp. war der IRS bei beiden Gruppen gleich hoch. Es scheint also einen gewissen Einfluss des Ca-Gehalts der Ration auf die Anzahl der Vitamin D-Rezeptoren zu geben. Bei Fütterung einer Ration mit erhöhtem Ca-Gehalt scheint das Ca vermehrt passiv absorbiert und die aktiven Absorptionsmechanismen kaum benötigt zu werden. Deshalb ist die Anzahl der Vitamin D-Rezeptoren bei der Gruppe ZH auch etwas geringer als jene der Gruppe ZK. Man kann aber aus den Resultaten schliessen, dass schon 1 Woche pp. die Anzahl der Vitamin D-Rezeptoren bei beiden Gruppen in gleicher Menge vorhanden waren. Vergleichbare Ergebnisse zeigten Riner et al. (2006) an Colonbiopsien bei Milchschaafen. Auch in deren Studie waren die Vitamin D-Rezeptoren zum Zeitpunkt der Geburt erniedrigt. Interessanterweise wurden im selben Versuch auch Biopsien von Milchziegen entnommen und bei diesen wurde zum Zeitpunkt der Geburt keine Abnahme der Vitamin D-Rezeptoren festgestellt.

Deutlichere Resultate bei Milchkühen konnten Goff et al. (1991) zeigen, wonach es bei Jersey-Kühen zum Geburtszeitpunkt zu einem signifikanten Abfall (20-30 %) der Vitamin D-Rezeptor-Menge kam. Dies könnte eine mögliche Ursache für das Auftreten einer Hypokalzämie sein. In derselben Studie ergaben jedoch auch Untersuchungen zum Vitamin D-Rezeptor-Gehalt an MilCHFieber erkrankten und gesunden Jersey-Kühen, dass zwischen diesen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Vitamin D-Rezeptor-Gehalt zu beobachten war. Es waren jedoch Tendenzen zu erkennen, wonach bei erkrankten Tieren der Vitamin D-Rezeptor-Abfall um die Geburt steiler und der anschliessende Anstieg zu präpartalen Werten langsamer erfolgte. Ob dieser verstärkte Vitamin D-Rezeptor-Abfall die Ursache oder die Folge der Hypokalzämie ist, bleibt unklar.

Bei Ratten wurde in einer Studie von Zhu et al. (1998) festgestellt, dass zum Schluss der Trächtigkeit und während der Laktation der Vitamin D-Rezeptor-Gehalt um das

zweifache angestiegen ist. Bei Ratten scheint es also bereits vor der Geburt zu einer verstärkten aktiven Mobilisation von Ca aus dem Darm zu kommen.

### **6.7.1 Histomorphologische Beurteilung der Biopsien**

Die deutlichste VDR-Immunreaktion im Colon descendens war im Bereich der intermediären Drüsenabschnitte zu beobachten. Die Ergebnisse waren bezüglich der Lokalisation vergleichbar mit denjenigen von Riner et al. (2006). Auch in deren Studie waren im Colon descendens die meisten der positiv angefärbten Zellen in den intermediären Drüsenabschnitten anzutreffen. Riner et al. (2006) hatten auch andere Darmabschnitte immunhistologisch auf das Vorkommen von Vitamin D-Rezeptoren untersucht und stellten fest, dass im Gegensatz zum Colon descendens im Bereich des Duodenums die VDR-Immunreaktion signifikant stärker ausfiel. Im Duodenum traten die positiv angefärbten Zellen ebenfalls am häufigsten in den Krypten auf. Die Studie von Riner et al. (2006) zeigt ferner, dass das Duodenum bezüglich der VDR-Immunreaktion die wichtigste Rolle bei der aktiven Ca-Absorption spielt. Trotzdem scheint sich die unterschiedliche Anzahl von Vitamin D-Rezeptoren während Trächtigkeit und Laktation auch im Colon descendens wiederzuspiegeln wie die Resultate dieser Arbeit, wie auch jene von Riner et al. (2006) übereinstimmend zeigen. Es ist somit möglich, auch nur anhand von Colon descendens-Biopsien Rückschlüsse auf die Wechselbeziehung von VDR und Ca-Stoffwechsel zu ziehen. Goff et al. (1988) stellten aufgrund von Ergebnissen am Rattendarm die Hypothese auf, dass die Menge an unbesetzten Vit D-Rezeptoren im Colon die Menge der Vit D-Rezeptoren im Duodenum reflektiert. Die Menge der Vit D-Rezeptoren im Colon soll 60-70 % der Menge im Duodenum entsprechen (Goff und Reinhardt, 1995). In einer Studie mit Schlachtkühen stellte Singer (2006) fest, dass die Anzahl der VDR im Colon circa 43.5% jener im Duodenum entsprechen. Ein ähnliches Ergebnis erhielten auch Liesegang et al. (2008) in einem Versuch mit Schlachtschafen und -ziegen. Im Duodenum der Schafe war der VDR-Gehalt 2.55 mal so gross wie im Colon, die Ziegen zeigten einen Faktor 3.2 zwischen Duodenum und Colon. Über den ganzen Darmtrakt hinweg betrachtet, zeigte diese Studie auch, dass die VDR-Immunreaktion am stärksten im Duodenum messbar ist, dann aber schon deutlich weniger ausgeprägt im Jejunum und Colon. Noch schwächer ist die Reaktion im Ileum und am schwächsten im Caecum (Liesegang et al., 2008). In einer Studie mit

Ziegenlämmern konnte Lauff (2009) ebenfalls zeigen, dass der VDR-Gehalt im Duodenum signifikant am grössten ist gegenüber den anderen Darmabschnitten.

## **6.8 Schlussfolgerung**

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung einer erhöhten Ca-Zufuhr vor der Geburt auf den Mineralstoffhaushalt und den Knochenstoffwechsel beim Milchschat und der Milchziege im peripartalen Zeitraum zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde auf die Unterschiede in Bezug auf die Mobilisation von Calcium aus dem Knochen und die Absorption von Calcium aus dem Darm gelegt.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die ersten 8 Wochen der Produktionsphase und vor allem die einsetzende Laktation stark auf den Calciumstoffwechsel der kleinen Wdk auswirkte. Bei allen vier Gruppen kam es zu einer signifikanten Abnahme der Ca-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Geburt unabhängig von der Fütterung. Da keine klinischen Symptome einer Hypocalcämie beobachtet werden konnten, kann davon ausgegangen werden, dass das Ca-Defizit von den Tieren ohne klinisch feststellbare Auswirkungen kompensiert werden konnte. Über die gesamte Studie gesehen ist ersichtlich, dass die unterschiedlichen Ca-Konzentrationen in der Ration vor der Geburt keinen nennenswerten Einfluss auf den Ca-Stoffwechsel der Tiere hatten.

In Bezug auf die Mobilisation aus dem Knochen konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass trotz erhöhter Ca-Zufuhr über das Futter, der Knochenabbau kurz nach der Geburt nicht verhindert werden konnte. Das heisst auch, dass Tiere, die überschüssiges Ca erhalten, können dieses nicht in ausreichendem Masse absorbieren, um ihren Ca-Bedarf, der durch die Milchbildung enorm erhöht ist, zu decken. Sehr interessant ist die Tatsache, dass bei den Schafen das Alter einen Einfluss auf den Knochenabbau hat. Bei den Ziegen konnte ein solcher Einfluss nicht festgestellt werden.

Betreffend der Absorption von Ca aus dem Darm konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ZH und ZK bezüglich der Anzahl der Vitamin D-Rezeptoren festgestellt werden. Wie bereits erwähnt, konnte beim Vergleich des Verlaufes des IRS beider Gruppen ein messbarer Unterschied im peripartalen Zeitraum gezeigt werden. Daraus kann gefolgert werden, dass die Tiere, die mehr Ca in ihrer Ration erhielten, Ca vermehrt passiv absorbierten. Deshalb konnte eine



geringere Anzahl VDR beobachtet werden, da Ca nicht aktiv absorbiert werden musste. Eine Anpassung an den erhöhten Ca-Bedarf durch die einsetzende Laktation erfolgte schnell. Bei beiden Gruppen waren schon 1-2 Wochen pp. durchschnittlich die gleiche Anzahl Rezeptoren vorhanden.

Abschliessend kann gesagt werden, dass der Ca-Stoffwechsel der kleinen Wiederkäuer nicht mit demjenigen der Kuh gleichzusetzen ist.

## **6.9 Ausblick**

In nachfolgenden Studien wäre zu prüfen, welchen Einfluss die Fütterung einer Ca-reichen Ration im Vergleich zu einer Ca-armen Ration auf den Stoffwechsel der Tiere hätte. So würde eventuell ein deutlicher Unterschied sichtbar werden. Vor allem im Bezug auf die Anzahl der VDR-Rezeptoren wäre dies interessant, da in unserer Studie doch Unterschiede festgestellt werden konnten, die allerdings nicht signifikant waren.

In der Praxis ist es aber schwierig eine Ration zusammenzustellen, die auf der einen Seite einen möglichst tiefen Ca-Gehalt aufweist, im Gegenzug aber den hohen Energiebedarf der hochträchtigen Tiere deckt. In einer entsprechenden Emd-Ration ist der Ca-Gehalt meist schon gedeckt, da das Dürrfutter in der Schweiz bereits sehr hohe Ca-Konzentrationen aufweist. Das Dürrfutter sollte früh geschnitten werden, da dieser Schnitt erfahrungsgemäss den geringsten Ca-Gehalt aufweist. Ergänzend zum Dürrfutter wäre dann ein speziell angemischtes Kraftfutter nötig, das einerseits kein Ca beinhaltet und gleichzeitig den hohen Energiebedarf der Tiere ausgleichend decken kann.

## 7 Literaturverzeichnis

**Allen WM. und Sansom BF. (1985)**

Milk fever and calcium metabolism.  
J. vet. Pharmacol. Therap. 8: 19-29

**Allen WM. und Sansom BF. (1986)**

Parturient paresis (milk fever) and hypocalcemia (cows, ewes, and goats).  
Current Veterinary Therapy: food Animal Practice 2, 311-317

**Allen LC., Allen MJ., Breur GJ., Hoffmann WE. und Richardson DC. (2000)**

A comparison of two techniques for the determination of serum bone-specific alkaline phosphatase activity in dogs.  
Research in Veterinary Science. 68:231-5

**Allen MJ., Allen LC., Hoffmann WE., Richardson DC. und Breur GJ. (2000)**

Urinary markers of type I collagen degradation in the dog.  
Research in Veterinary Science. 69:123-7

**Archer FJ. und Taylor SM. (1996)**

Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats.  
Canadian Veterinary Journal. 37:735-9

**Arican M., Carter SD. und Bennett D. (1996)**

Osteocalcin in canine joint diseases.  
British Veterinary Journal. 152:411-23

**Barlett JP. und Ross R. (1984)**

The influence of calcium intake on plasma calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol concentrations in parturient cows.  
Brit. Vet. J. 140, 392-397

**Barsony J., Renyi I. und McKoy W. (1997)**

Subcellular distribution of normal and mutant vitamin D receptors in living cells. Studies with a novel fluorescent ligand.  
J Biol Chem 272, 5774-5782.

**Behrens, H. (2001)**

Lehrbuch der Schafkrankheiten. 4. Auflage, 491, Parey, Berlin.

**Black A., Schoknecht PA., Ralston SL. und Shapses SA. (1999)**

Diurnal variation and age differences in the biochemical markers of bone turnover in horses.  
J Anim Sci. 77:75-83.

**Boenisch T. (2003)**

Färbemethoden-Detektionssysteme.

Boenisch, T. (Hrsg.): Handbuch immunhistochemischer Färbemethoden, 3. Auflage, 34-42, Dako Cytomation, Hamburg.

**Breves G. und Schröder B. (2005)**

Vergleichende Aspekte der gastrointestinalen Calcium-Umsetzungen beim Schwein und Wiederkäuer.  
Lohmann Information, April – Juni, 1-3

**Breur GJ., Allen MJ., Carlson SJ. und Richardson DC. (2004)**

Markers of bone metabolism in dog breeds of different size.  
Res Vet Sci. 76:53-5.

**Bronner F. (1987)**

Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications.  
J. Nutr. 117: 1347-1352

**Bronner F. (1990)**

Intestinal calcium transport: the cellular pathway.  
Miner. Electrolyte Metab. 16: 94-100

**Brumbaugh PF. und Haussler MR. (1975)**

Nuclear and cytoplasmic binding components for vitamin D metabolites.  
Life Sci. 1;16:353-62.

**Bürki C. (2000)**

Wachstumshormon (GH) und Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF) beim wachsenden Hund in Relation zur Körpergrösse am Modell des Pudels.  
Zürich, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Dissertation

**Calvo MS., Eyre DR. und Gundberg CM. (1996)**

Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover.  
Endocr Rev. 17:333-68

**Carles P., Mosekilde L., Risteli L., Risteli J. und Eriksen EF. (1994)**

Assessment of bone remodeling using biochemical indicators of type I collagen synthetis and degradation: relation to calcium kinetics.  
Bone and Miner 24, 81-94

**Camarda AJ., Butler WT., Finkelman, RD. und Nanci A. (1987)**

Immunocytochemical localization of gamma-carboxyglutamic acid-containing proteins (osteocalcin) in rat bone and dentin.  
Cal. Tis. Int., Molecular/Cellular Biology, 40: 349-355

**Carter SD., Cromwell GL., Combs TR., Colombo G. and Fanti P. (1996)**

The determination of serum concentrations of osteocalcin in growing pigs and its relationship to end-measures of bone mineralization.  
Journal of Animal Science, Vol 74, Issue 11 2719-2729

**Chiappi C. (2003)**

Auswirkung des Ca-Angebotes und einer Fütterung mit sauren Salzen auf Mineralstoffhaushalt und Knochenstoffwechsel der Milchkuh im peripartalen Zeitraum.  
Zürich, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Dissertation

**Clapham DE., Montell C., Schultz G. und Julius D. (2003)**

International Union of Pharmacology. XLIII. Compendium of voltage-gated ion channels: transient receptor potential channels.

Pharmacol. Rev. 55: 591-596

**Contreras PA., Manston R. und Sansom BF. (1982)**

Calcium mobilisation in hypomagnesaemic cattle.

Res. Vet. Sci. 33: 10-16

**Corlet S.und Care A. (1988)**

The effects of reduced dietary phosphate intake on plasma osteocalcin levels in sheep.

Quarterly Journal of Experimental Physiology 73, 443-445

**Davicco MJ., Coxam V., Roux R. und Barlet JP. (1990)**

Plasma osteocalcin concentrations in cattle under various pathophysiological conditions.

Bone Miner. 10:131-7.

**DeLaurier A., Jackson B. und Price JS. (2002)**

Biochemical markers of bone turnover in the domestic cat: relationships with age and feline osteoclastic resorptive lesions.

The american society for nutritional, 132: 1742S-1744S

**Delmas PD. (2000)**

Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs.

Osteoporos Int. 11 Suppl 6:S66-76.

**De Luca HF., Paaren HE. und Schnoes HK. (1979)**

Vitamin D and calcium metabolism.

Top Curr Chem. 83:1-65.

**Demers LM. (2001)**

Bone-specific alkaline phosphatase. Aus: Bone markers (Eastell R., Baumann M., Hoyle N., Wiczorek L.) Proceedings of an international workshop held in Geneva, Switzerland in March 2000

**Desbois C., Seldin MF. und Karsenty G. (1994)**

Localization of the osteocalcin gene cluster on mouse chromosome 3.  
Mamm Genome.;5:321-2

**Ducy P., Desbois C., Boyce B., Pinero G., Story B., Dunstan C., Smith E., Bonadio J., Goldstein S., Gundberg C., Bradley A. und Karsenty G. (1996)**

Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice.  
Nature. 1;382: 448-52.

**Fletcher KL., Topliff DR., Cooper SR., Freeman DW. und Geisert RD. (2000)**

Influence of age and sex on serum osteocalcin concentrations in horses at weaning and during physical conditioning.  
J. Equine Vet. Sci. 20, 124–126.

**Gardner RW. und Park RL. (1973):**

Effects of prepartum energy intake and calcium to phosphorus ratios on lactation response and parturient paresis.  
J. Dairy Sci. 56, 385-389.

**Geor R., Hope E., Lauper L., Piela S., Klassen J., King V. und Murphy M. (1995)**

Effect of glucocorticoids on serum osteocalcin concentration in horses.  
Am J Vet Res. 56: 1201-5

**Ghijsen WE., DeJong MD. und Van Os CH. (1983)**

Kinetic properties of Na/Ca exchange in basolateral plasma membranes of rat small intestine.  
Biochem. Biophys. Acta 730: 85-94

**Girard C., Lepage OM., Rossier Y., Goetsch AL. und Owens FN. (1997)**

Multiple vertebral osteochondrosis in a foal.

J Vet Diagn Invest 9: 436–438

**Goff JP., Horst RL., Beitz DC. und Littledike ET. (1988)**

Use of 24-F-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> to prevent parturient paresis in dairy cows.

J. Dairy Sci. 72, 1182-1187

**Goff JP., Horst RL., Mueller FJ., Miller JK., Kiess GA. und Dowlen HH. (1991a)**

Addition of chloride to a prepartal diet high in cations increases 1,25-dihydroxyvitamin D response to hypocalcemia preventing milk fever.

J. Dairy Sci. 74: 3863-3871

**Goff JP., Reinhardt TA. und Horst RL. (1991b)**

Enzymes and factors controlling vitamin D metabolism and action in normal and milk fever cows.

J. Dairy Sci. 74(11): 4022-4032

**Goff JP., Horst RL., Jardon PW., Borelli C. und Wedam J. (1996)**

Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows.

J Dairy Sci. 79: 378-83.

**Goff JP. und Horst RL. (1997)**

Effects of the addition of potassium or sodium, but not calcium, to prepartum rations on milk fever in dairy cows.

J. Dairy Sci. 80: 176-186

**Goff JP. (2000)**

Pathophysiology of Calcium and Phosphorus Disorders.

Vet. Clin. North America: Food Animal Practice 16: 319-337

**Goings RL., Jacobson NL., Beitz DC., Littledike ET. und Wiggers KD. (1974)**

Prevention of parturient paresis by a prepartum, calcium-deficient diet.

J Dairy Sci. 57: 1184-8

**Grafenau P., Eicher R., Uebelhart B., Tschudi P. und Lepage OM. (1999)**

General anaesthesia decreases osteocalcin plasma concentrations in horses.

Equine Vet J. 31: 533-6.

**Green HB., Horst RL., Beitz DC. und Littledike ET. (1981)**

Vitamin D metabolites in plasma of cows fed a prepartum low-calcium diet for prevention of parturient hypocalcemia.

J Dairy Sci. 64: 217-26

**Guillemant JA., Accarie CM., De la Gueronniere V. und Guillemant SE. (2003)**

Different acute responses of serum type I collagen telopeptides, CTX, NTX and ICTP, after repeated ingestion of calcium.

Clinica Chimica Acta 337, 35-41

**Hank AM., Hoffmann WE., Sanecki RK., Schaeffer DJ. und Dorner JL. (1993)**

Quantitative determination of equine alkaline phosphatase isoenzymes in foal and adult serum.

J Vet Intern Med.;7: 20-4

**Hauschka PV., Lian JB. und Gallop PM. (1978)**

Properties and biosynthesis of a vitamin K-dependent calcium binding protein in bone.

Fed Proc.;37: 2615-20.

**Hauschka PV., Lian JB., Cole DE. Und Gundberg CM. (1989)**

Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone.

Physiol Rev.;69: 990-1047.



**Haussler MR., Jurutka PW., Hsieh JC., Thompson PD., Selznick SH., Haussler CA. und Whitfield GK. (1995)**

New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone.

Bone

**Hata Y. und Miura M. (1994)**

Evaluation of an immunoassay method for the determination of urinary collagen crosslink excretion.

Ann Clin Biochem. 31: 374-5

**Hines TG., Jacobson NL, Beitz DC. und Littledike ET. (1986)**

Effects of dietary calcium, vitamin D3, and corn supplementation on growth performance and mineral metabolism in young goats fed whole milk diets.

Journal of Dairy Science. 69: 2868-76

**Hoekstra KE., Nielsen BD., Orth MW., Rosenstein DS., Schott HC. und Shelle JE. (1999)**

Comparison of bone mineral content and biochemical markers of bone metabolism in stall- vs. pasture-reared horses.

Equine exercise physiology 5, Equine vet. journal, Suppl.30: 601-604

**Hoenderop JG., Nilius B. und Bindels RJ. (2005)**

Calcium absorption across epithelia.

Physiol. Rev. 85: 373-422

**Holick MF. (1995)**

Vitamin D: photobiology, metabolism and clinical applications.

In: Endocrinology (3. ed.). DeGroot L. et al, Eds. Philadelphia: Saunders: 990-1013

**Holick, MF. (2003)**

Vitamin D: A millenium perspective.

J Cell Biochem 88, 296-307.

**Hollis BW., Draper HH., Burton JH. und Etches RJ. (1981)**

A hormonal assessment of bovine parturient paresis: Evidence for a role of oestrogen.

J. Endo. 88: 161-171

**Holtenius K. und Ekelund A. (2005)**

Biochemical markers of bone turnover in the dairy cow during lactation and the dry period.

Res Vet Sci. 78: 17-9

**Hope E., Johnston SD., Hegstad RL., Geor RJ. und Murphy MJ. (1993)**

Effects of sample collection and handling on concentration of osteocalcin in equine serum.

Am J Vet Res. 54: 1017-20

**Horst RL., Goff JP. und Reinhardt TA. (1994)**

Calcium and Vitamin D metabolism in the dairy cow.

J. Dairy Sci. 77: 1936-1951

**Horst RL., Goff JP. und Reinhardt TA. (1997a)**

Calcium and Vitamin D Metabolism During Lactation.

J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia 2: 253-263

**Horst RL., Goff JP., Reinhardt TA. und Buxton DR. (1997b)**

Strategies for preventing milk fever in dairy cattle.

J. Dairy Sci. 80: 1269-1280

**Horst RL., Goff JP. und Reinhardt TA. (2003)**

Role of vitamin D of Calcium homeostasis and its use in prevention of bovine periparturient paresis.

Acta Vet. Scand. Suppl. 97: 35-50

**Hüsler J. und Zimmermann H. (2001)**

Statistische Prinzipien für medizinische Projekte.

Verlag Hans Huber, 111-116, 143, 153-158

**Hurtig M., Green SL. und Dobson H. (1993)**

Correlative study of defective cartilage and bone growth in foals fed a low-copper diet.

Equine Vet J 16:66–73

**Jackson B., Eastell R., Wilson AM., Goodship AE. und Price JS. (1998)**

The effects of exercise on biochemical markers of bone turnover and insulin-like growth factor I in two year old thoroughbreds.

J. Bone Miner. Res. 13:521

**Jorgensen NA. (1974)**

Combating milk fever.

J Dairy Sci.;57: 933-44.

**Julen Day, TR., Potter GD., Morris EL., Greene LW. und Simmons JB. (1998)**

Physiologic and skeletal response to exogenous equine somatotropin (eST) in twoyear-old Quarter Horses in race training.

J. Equine Vet. Sci. 18: 321-328.

**Junqueira JC., Mancini MN., Carvalho YR., Anbinder AL., Balducci I. und Rocha RF. (2002)**

Effects of simvastatin on bone regeneration in the mandibles of ovariectomized rats and on blood cholesterol levels.

J Oral Sci. 44: 117-24.

**Kaune R., Schröder B. und Harmayer J. (1990)**

Binding properties of plasma vitamin D-binding protein and intestinal 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in piglets with pseudo-vitamin D-deficiency rickets, type I: treatment effects with pharmacological doses of vitamin D<sub>3</sub>.

Arch. Biochem. Biophys. 282: 326-332

**Kaune R. (2000)**

Knochenstoffwechsel.

In: von Engelhardt W. und Breves G. (Hrsg.): Physiologie der Haustiere,  
Enke, Stuttgart

**Kendall KE., Harshbarger KE., Hays, RL. Und Ormiston, EE. (1969)**

Some responses of dairy cows to acid or alkaline dietary additives.

J. Dairy Sci. 52, 931-932.

**Kichura TS., Horst RL., Beitz DC. und Littledike ET. (1982)**

Relationship between prepartal dietary calcium and phosphorus, vitamin D metabolism and parturient paresis in dairy cows.

J. Nutr. 112: 480-487

**Ladlow JF., Hofmann W., Breur GJ., Richardson DC. und Allen MJ. (2002)**

Biological variability in serum and urinary indices of bone formation and resorption in dogs.

Calcified tissue international, 70: 186-193

**Laszlo M. (2003)**

Klinische Untersuchung zu biochemischen Resorptionsmarkern des Knochenstoffwechsels bei Osteoporose am Beispiel der proximalen Femurfraktur.

Giessen, Justus-Liebig-Universität, Dissertation

**Leclerc H. und Block E. (1989)**

Effects of reducing dietary cation-anion balance for prepartum dairy cows with specific reference to hypocalcemic parturient paresis.

Can. J. Anim. Sci. 69, 411-423

**Lepage OM., DesCôteaux L., Marcoux M. und Tremblay A. (1991)**

Circadian rhythms of osteocalcin in equine serum. Correlation with alkaline phosphatase, calcium, phosphate and total protein levels.

Can J Vet Res. 55: 5-10.

**Lepage OM., Marcoux M., Tremblay A. und Dumas G. (1992)**

Sex does not influence serum osteocalcin levels in standardbred horses of different ages.

Can J Vet Res. 56: 379-81.

**Lepage OM., Lavery S., Marcoux M. und Dumas G. (1993)**

Serum osteocalcin concentration in horses treated with triamcinolone acetonide.

Am J Vet Res. 54: 1209-12.

**Lepage OM., Eicher R., Uebelhart B. und Tschudi P. (1997)**

Influence of type and breed of horse on serum osteocalcin concentration, and evaluation of the applicability of a bovine radioimmunoassay and a human immunoradiometric assay.

American Journal of Veterinary Research. 58: 574-8

**Lepage OM., Hartmann DJ., Eicher R., Uebelhardt B., Tschudi P. und Uebelhardt D. (1998)**

Biochemical markers of bone metabolism in draught and warmblood horses.

The veterinary journal, 156: 169-175

**Lepage OM., Carstanjen B. und Uebelhart D. (2001)**

Non-invasive assessment of equine bone: an update.

Vet J.;161: 10-22.

**Liesegang A., Sassi ML., Risteli J., Eicher R., Wanner M. und Riond JL. (1998)**

Comparison of bone resorption markers during hypocalcemia in dairy cows.

J Dairy Sci 81, 2614-2622

**Liesegang A., Reutter R., Sassi M.-L., Risteli J., Kraenzlin M., Riond JL. und Wanner M. (1999)**

Diurnal variation in concentrations of various markers of bone metabolism in dogs.

AJVR, 60: 949-953

**Liesegang A. (2000)**

Use of bone markers in veterinary medicine.

Schweiz Arch Tierheilkd. 142: 613-23.

**Liesegang, A., Eicher, R., Sassi, M. L., Risteli, J., Kraenzlin, M., Riond, J.L. und Wanner, M. (2000)**

Biochemical markers of bone formation and resorption around parturition and during lactation in dairy cows with high and low standard milk yields.

J Dairy Sci 83, 1773-1781

**Liesegang A., Ursprung R., Risteli J., Riond J.L. und Wanner M. (2002)**

Influence of dietary phosphorus deficiency with or without addition of fumaric acid to a diet in pigs on bone parameters.

J Anim Physiol Anim Nutr (Berl);86: 1-16.

**Liesegang A. (2003)**

Possibilities of monitoring bone metabolism in ruminants- an overview of the methods in use.

Acta vet. scand., Suppl. 97: 23-28

**Liesegang A., Loch L., Bürgi E. und Risteli J. (2005)**

Influence of phytase added to a vegetarian diet on bone metabolism in pregnant and lactating sows.

J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 89: 120-8.

**Liesegang, A., Risteli, J. und Wanner, M. (2005)**

The effects of first gestation and lactation on bone metabolism in dairy goats and milk sheep.

Bone

**Liesegang A., Riner K. und Boos A. (2007)**

Effects of Gestation and Lactation on Vitamin D Receptor Amounts in Goats and Sheep.

Domestic Animal Endocrinology

**Liesegang A., Risteli J. und Wanner M. (2007)**

Bone metabolism of milk goats and sheep during second pregnancy and lactation in comparison to first lactation.

J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 91(5-6):217-25.

**Liesegang A., Chiappi C., Risteli J., Kessler J., und Hess HD. (2008)**

Influence of different calcium contents in diets supplemented with anionic salts on bone metabolism in periparturient dairy cows.

J Anim Physiol Anim Nutr (Berl); 91: 120-9.

**Littledike ET. und Horst RL. (2008)**

Metabolism of vitamin D3 in nephrectomized pigs given pharmacological amounts of vitamin D3.

Endocrinology. 111: 2008-13.

**Mäenpää PE., Pirskanen A. und Koskinen E. (1998)**

Biochemical indicators of bone formation in foals after transfer from pasture to stables for the winter months.

Am J Vet Res. 49: 1990-2.

**Martens H. (2000)**

Funktionen der Vormägen: Resorptionsvorgänge.

In: von Engelhardt W. und Breves G. (Hrsg.): Physiologie der Haustiere, Enke, Stuttgart

**Martig J., (2002)**

Hypokalzämische Gebärlähmung.

In: Dirksen, G., Gründer, H. D. und Stöber, M. (Hrsg.): Innere Medizin und Chirurgie des Rindes, 4. Auflage, 1245-1254, Parey, Berl

**Milde P., Merke J., Ritz E., Haussler M. R. und Rauterberg E. W. (1989)**

Immunohistochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and estrogen receptors by monoclonal antibodies: comparison of four immunoperoxidase methods.

J Histochem Cytochem 37, 1609-1617.

**Mohr A., Njeh CF., Guermazi A. und Genant HK. (2002)**

Quantitativer Ultraschall.

Journal für Mineralstoffwechsel 9: 32-35

**Nelson D. und Cox M. (2001)**

Lipide.

In: Nelson D. und Cox M. (Hrsg.): Lehninger Biochemie 381-410, Springer Berlin

**Nielsen BD., Potter GD., Greene LW., Morris EL., Murray-Gerzik M., Smith WB. und Martin MT. (1998)**

Characterization of changes related to mineral balance and bone metabolism in the young racing quarter horse.

J. Equine Vet. Sci. 18, 190–200.

**Nishimoto SK. und Price PA. (1979)**

Proof that the gamma-carboxyglutamic acid-containing bone protein is synthesized in calf bone. Comparative synthesis rate and effect of coumadin on synthesis.

J Biol Chem. 25;254: 437–441.

**Oberleitner H. (1996)**

Salz- und Wasserhaushalt.

In: Klinke R. und Silbernagl S. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie, Thieme, Stuttgart

**Oetzel GR. (1988)**

Parturient Paresis and Hypocalcemia in Ruminant Livestock.

Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract. 4: 351-364

**Oetzel GR., Olson JD., Curtis CR. und Fettman MJ. (1988)**

Ammonium chloride and ammonium sulfate for prevention of parturient paresis in dairy cows.

J. Dairy Sci. 71: 3302-3309



**Philippo M., Reid GW. und Nevison IM. (1994)**

Parturient hypocalcaemia in dairy cows: effects of dietary acidity on plasma minerals and calciotropic hormones.

Res. Vet. Sci. 56: 303-309

**Philipov JP. (1992)**

Changes in some biochemical indicators of bone turnover after ultraviolet irradiation of dairy cows.

Res Vet Sci.;53: 397-8

**Pointillart A., Denis I., Colin C. und Lacroix H. (1997)**

Vitamin C supplementation does not modify bone mineral content or mineral absorption in growing pigs.

The Journal of Nutrition 127, 1514-1518

**Porr CA, Kronfeld DS, Lawrence LA, Pleasant RS und Harris PA. (1998)**

Deconditioning reduces mineral content of the third metacarpal bone in horses.

J Anim Sci. 76: 1875-9.

**Praechter C. (2001)**

Untersuchungen zum Einfluss anionenreicher Rationen auf die Eigenschaften und die Zusammensetzung des Blutes und der Pansenflüssigkeit sowie auf die Ca-Absorption über die Pansenwand.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

**Price PA., Otsuka AA., Poser JW., Kristaponis J. und Raman N. (1976)**

Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone.

Proc Natl Acad Sci U S A. 73: 1447–1451.

**Price PA. und Nishimoto SK. (1980)**

Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma.

Proc Natl Acad Sci U S A.;77: 2234–2238.

**Price JS., Jackson BF., Gray JA., Harris PA., Wright IM., Pfeiffer DU., Robins SP., Eastell R. und Ricketts SW. (2001)**

Biochemical markers of bone metabolism in growing thoroughbreds: a longitudinal study

Research in Veterinary Science, 71: 37-44

**Radositis OM., Blood DC. und Gay CC. (2000)**

Veterinary Medicine 9th ed. Bailliere Tindall, Philadelphia, PA

**Rahman S., Oberdorf A., Montecino M., Tanhauser SM., Lian JB., Stein GS., Laipis PJ. und Stein JL. (1993)**

Multiple copies of the bone-specific osteocalcin gene in mouse and rat.

Endocrinology. 133: 3050-3

**Reinhardt TA., Horst RL. und Goff JP. (1988)**

Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis in ruminants.

Vet. Clin. N. Am. Food Anim. Pract. 4: 331-350

**Riner K. (2006)**

Immunhistochemische Untersuchungen zur Verteilung von Vitamin D-Rezeptoren im Darm von Schaf und Ziege.

Zürich, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Dissertation

**Robins SP. (1982)**

Analysis of the crosslinking components in collagen and elastin.

Methods Biochem Anal. 28: 329-79.

**Romo GA., Kellems RO., Powell K. und Wallentine MV. (1991)**

Some blood minerals and hormones in cows fed variable mineral levels and ionic balance.

J. Dairy Sci. 74: 3068-3077

**Rosalki SB. (1998)**

Biochemical markers of bone turnover.

I.J.C.P. 52, 255-256

**Rude RK., Oldham SB., Sharp CF.Jr. und Singer FR. (1978)**

Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 800-806

**Sanecki RK., Hoffmann WE., Dorner JL. Und Kuhlenschmidt MS. (1990)**

Purification and comparison of corticosteroid-induced and intestinal isoenzymes of alkaline phosphatase in dogs.

Am J Vet Res. 51: 1964-8.

**Scheidt K. (2004)**

Kurz- und mittelfristige Effekte der intermittierenden Applikation von humanem Parathormon (hPTH) auf den Calcium-, Phosphor- und Knochenstoffwechsel beim Pferd.

Hannover, Tierärztliche Hochschule, Dissertation, 250

**Scholz-Ahrens KE., Delling G., Jungblut PW., Kallweit E. und Barth CA. (1996)**

Effect of ovariectomy on bone histology and plasma parameters of bone metabolism in nulliparous and multiparous sows.

Ernährungswiss. 35: 13-21.

**Schönau E. und Rauch F. (1997)**

Markers of bone and collagen metabolism – Problems and Perspectives in Paediatrics.

Horm. Res. 48 Suppl.5: 50-59

**Schröder B., Goebel W., Huber K. und Breves G. (2001)**

No effect of vitamin D3 treatment on active calcium absorption across ruminal epithelium of sheep.

J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med. 48: 353-363

**Schröder B., Rittmann I., Pfeffer E. und Breves G. (1997)**

In vitro studies on calcium absorption from the gastrointestinal tract in small ruminants.

J. Comp. Physiol. 167: 43-51

**Schröder B., Vossing S. und Breves G. (1999)**

In vitro studies on active calcium absorption from ovine rumen.

J. Comp. Physiol. [B]. 169: 487-494

**Scott D., Abu Damir H., Buchan W., Duncan A. und Robins SP. (1993)**

Factors affecting urinary pyridinoline and deoxypyridinoline excretion in the growing lamb.

Bone. 14:807-11.

**Scott D., Loveridge N., Nicodemo L., Buchan W., Duncan A und Robins SP. (1997)**

Effect of diets varying in nitrogen or phosphorus content on indicators of bone growth in lambs.

Exp Physiol. 82: 193-202.

**Seibel MJ., Baylink DJ., Farley JR., Epstein S., Yamauchi M., Eastell R., Pols HA., Raisz LG. und Gundberg CM. (1997)**

Basic science and clinical utility of biochemical markers of bone turnover--a Congress report.

Dept. of Medicine, Univ. of Heidelberg, Germany.

**Seibel MJ. und Woitge HW. (1999)**

Basic principles and clinical applications of biochemical markers of bone metabolism: biochemical and technical aspects.

J Clin Densitom. Fall;2: 299-321.

**Syedmehti M., Heath AM. und Pugh DG. (2002)**

Feeding and nutrition. In: Pugh,

D. G. (Hrsg.): Sheep and Goat Medicine, 19-60, Saunders, Philadelphia.

**Shappell NW., Herbein JH., Deftos LJ. und Aiello RJ. (1987)**

Effects of dietary calcium and age on parathyroid hormone, calcitonin and serum and milk minerals in the periparturient dairy cow.

J. Nutr. 117: 201–207

**Singer K. (2006)**

Ca-Fluxe und Vitamin D-Rezeptoren in verschiedenen Darmabschnitten von Kühen unter Berücksichtigung der Faktoren Alter und Rasse

Zürich, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Dissertation

**Storry JE. (1961)**

Studies on calcium and magnesium in the alimentary tract of sheep: the distribution of calcium and magnesium in the contents taken from various parts of the alimentary tract.

J. Agric. Sci. 57: 97-101

**Sykes A. und Russel A. (2000)**

Deficiency of mineral macro-elements.

Diseases of sheep, 3. Auflage, 323-324, Blackwell, Oxford.

**Swaminathan R. (2001)**

Biochemical markers of bone turnover.

Clin. Chim. Acta 313: 95-105

**Thorén-Tolling K. (1988)**

Serum alkaline phosphatase isoenzymes in the horse--variation with age, training and in different pathological conditions.

Zentralbl Veterinarmed A.;35: 13-23.

**Tschuor AC., Riond B., Braun U., und Lutz H. (2008)**

Hematological and clinical biochemical reference values for adult goats and sheep

Schweiz Arch Tierheilkd. Jun;150: 287-95. German.

**Tsutsumi H., Katagiri K., Morimoto M., Tanigawa M. und Mamba K. (2004)**

Diurnal variation and age-related changes of bone turnover markers in female Gottingen minipigs.

Lab Anim.38: 439-46.

**Van Abel M., Hoenderob JG, Van der Kemp AW., Van Leeuwen JP. und Bindels RJ. (2003)**

Regulation of the epithelial Ca-channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection.

Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 285: G78-G85

**Van Corven EJ., De Jong MD. und Van Os CH. (1987)**

The adenosine triphosphat-dependet calcium pump in rat small intestine Effects of vitamin D deficiency and cell isolation methods.

Endocrinology 120: 868-873

**Van Cromphaut SJ., Dewerchin M., Hoenderop JG., Stockmans I., Van Herck E., Kato S., Bindels RJ., Collen D., Carmeliet P., Bouillon R. und Carmeliet G. (2001)**

Duodenal calcium absorption in vitamin D-receptor-knockout mice: functional and molecular aspects.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 13324-13329

**Van de Braak AE., Van 't Klooster AT. und Malestein A. (1987)**

Influence of prepartum calcium intake on calcium mobilization rate around parturition in dairy cows fed at a high prepartum feeding level.

Vet. Q. 8(1): 24-37

**Van Mosel M., Van 't Klooster AT. und Wouterse HS. (1991)**

Effects of a deficient magnesium supply during the dry period on bone turnover of dairy cows at parturition.

Vet. Q. 13: 199-208

**Van Mosel M., Wouterse HS. und Van't Klooster AT., (1994)**

Effects of reducing dietary  $[(Na^+ + K^+) - (Cl^- + SO_4^{2-})]$  on bone in dairy cows at parturition.

Res. Vet. Sci. 56: 270-276

**Wasserman RH. (2004)**

Vitamin D and the Dual Processes of Intestinal Calcium Absorption.

J. Nutr. 134: 3137-3139

**Wasserman RH. und Taylor AN. (1966)**

Vitamin D3 induced calcium-binding protein in chick intestinal mucosa.

Sci. 152: 791-793

**Wasserman RH., Chandler JS., Meyer SA., Smith CA., Brindak ME., Fullmer CS., Penniston JT. und Kumar R. (1992a)**

Intestinal calcium transport and calcium extrusion processes at the basolateral membrane.

J. Nutr. 122: 662-671

**Wasserman RH., Smith CA., Brindak ME., De Talamoni N., Fullmer CS., Penniston JT. und Kumar R. (1992b)**

Vitamin D and mineral deficiencies increase the plasma membrane calcium pump of chicken intestine.

Gastroenterology 102: 886-894

**Wilkens M. (2006)**

Strukturelle und funktionelle Untersuchungen zum transepithelialen Calcium-Transport beim Schaf

Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation der Ca-Homöostase am Beispiel einer ca. 500kg schweren Kuh (Reinhardt et al., 1988) .....	16
Abbildung 2: Darstellung des aktiven Ca-Transportes im Dünndarm 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (Calcitriol) fördert die aktive Ca-Resorption durch Stimulierung der Synthese des Ca-bindenden Proteins Calbindin (Kaune, 2000).....	19
Abbildung 3: Synthese von Vitamin D <sub>2</sub> und Vitamin D <sub>3</sub> aus den entsprechenden Vorstufen unter Einwirkung von Sonnenlicht (De Luca et al., 1979)..	20
Abbildung 4: DNA-Bindungsdomäne des Vitamin-D-Rezeptors mit ihren Zinkfingern (Kaune, 2000).....	23
Abbildung 5: Schema zur Darstellung der Knochenformation und -resorption als parallel ablaufende Prozesse in der Knochenmatrix (Laszlo, 2003)..	30
Abbildung 6: Probenentnahme- und Untersuchungsschema (BP=Blutprobe, Bi=Biopsie, UP=Urinprobe, KD=Knochendichte, KP=Kotprobe, Ko=Kolostrum) .....	45
Abbildung 7: Verlauf der mittleren totalen Ca-Konzentration im Serum, MW ± STE	56
Abbildung 8: Verlauf der mittleren ionisierten Ca-Konzentrationen im Serum, MW ± STE .....	57
Abbildung 9: Verlauf der mittleren P-Konzentrationen im Serum, MW ± STE .....	58
Abbildung 10: Verlauf der mittleren totalen Mg-Konzentrationen im Serum, MW ± STE .....	59
Abbildung 11: Verlauf der mittleren OC-Konzentrationen im Serum, MW ± STE .....	60
Abbildung 12: Verlauf der mittleren 1.25(OH) <sub>2</sub> Vit.D-Konzentrationen im Serum, MW ± STE .....	62
Abbildung 13: Verlauf der mittleren ICTP-Konzentrationen im Serum, MW ± STE...	64
Abbildung 14: Verlauf der mittleren CTX-Konzentration im Serum, MW ± STE.....	65
Abbildung 15: Verlauf der mittleren HYP-Konzentrationen im Urin, MW ± STE .....	68
Abbildung 16: Verlauf der mittleren Ca-Konzentrationen im Kot, MW ± STE .....	69
Abbildung 17: Verlauf der mittleren P-Konzentration im Kot, MW ± STE .....	70
Abbildung 18: Verlauf der BMD, MW ± STE .....	71
Abbildung 19: Verlauf der mittleren BMC, MW ± STE .....	72
Abbildung 20: Verlauf der mittleren Ca-Konzentration im Kolostrum, MW ± STE.....	73
Abbildung 21: Verlauf des mittleren IRS im Colon descendens, MW ± STE .....	74



Abbildung 22: Biopsie des Colon descendens einer Ziege der Kontroll-Gruppe kurz nach der Geburt, immunhistochemischer Nachweis von Vit.D-Rezeptoren.....	75
Abbildung 23: Biopsie des Colon descendens einer Ziege der Ca-hohen Gruppe 4 Wochen nach der Geburt, immunhistochemischer Nachweis von Vit.D-Rezeptoren.....	76

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Knochenmarker (nach Seibel et. al, 1997)	32
Tabelle 2: Futterrationen (g/Tag) .....	46
Tabelle 3: Rohrnährstoff- und Mineralstoffgehalt der verwendeten Futtermittel (TS auf OS bezogen, restliche Parameter auf TS bezogen) .....	48
Tabelle 4: Bestimmung der blutchemischen Parameter .....	48
Tabelle 5: Protokoll der Entwässerung und Infiltration der Gewebeproben mit Paraffin .....	51
Tabelle 6: Immunreaktiver Score (IRS) in Abhängigkeit der Anfärbung der Zellkerne .....	53
Tabelle 7: Verlauf der mittleren totalen AP-Aktivitäten im Serum (U/l), MW $\pm$ STE ..	61
Tabelle 8: Verlauf der PTH-Konzentrationen im Serum (pg/ml), MW $\pm$ STE .....	63
Tabelle 9: Verlauf der mittleren Ca-Konzentrationen im Urin (mmol/mmol Creatinin), MW $\pm$ STE .....	66
Tabelle 10: Verlauf der mittleren P-Konzentrationen im Urin (mmol/mmolCreatinin), MW $\pm$ STE .....	67
Tabelle 11: Verlauf der Mg-Konzentrationen im Urin (mmol/mmolCreatinin), MW $\pm$ STE .....	67

# 10 Anhang

**Anhang Tabelle A: ionisiertes Ca im Serum (mmol/l)**

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	<b>ZH</b>																					
<b>1</b>	<b>1397</b>	1.24	1.27	1.22	1.26	1.22	1.18	1.21	1.19	1.17	1.17	1.15	1.15	1.12	1.18	1.15	1.17	1.18	1.16	1.1	1.09	1.01
<b>3</b>	<b>1389</b>	1.38	1.31	1.34	1.34	1.35	1.32	1.35	1.35	1.35	1.34	1.23	1.13	1.21	1.2	1.25	1.26	1.27	1.26	1.33	1.3	1.17
<b>4</b>	<b>1386</b>	1.32	1.29	1.25		1.29		1.29		1.28	1.3	1.19		1.19	1.2	1.26	1.24	1.22	1.19	1.24	1.24	1.37
<b>5</b>	<b>1406</b>	1.16	1.21	1.14			1.34	1.27	1.22	1.11	1.12	1.13	1.01	0.91	0.9	0.97	1.11	1.08	0.98			
<b>6</b>	<b>1411</b>	1.16	1.19	1.17	1.15	1.12	1.17	1.18	1.22	1.18	1.2	1.19	1.17	1.15	1.1	1.06	1.04	1.07	1.09	1.06	1.16	1.08
<b>7</b>	<b>1415</b>	1.36	1.31	1.36		1.39		1.35	1.33	1.35		1.36	1.25	1.31	1.3	1.29	1.25	1.22	1.26	1.24	1.26	1.22
	<b>MW</b>	1.27	1.26333	1.24667	1.25	1.274	1.2525	1.275	1.262	1.24	1.226	1.20833	1.142	1.1483	1.1467	1.16333	1.1783	1.17333	1.15667	1.194	1.21	1.17
	<b>STB</b>	0.0978	0.05164	0.08892	0.0954	0.1074	0.08995	0.07036	0.0726	0.1012	0.0915	0.08208	0.0867	0.1336	0.1366	0.12738	0.0889	0.0814	0.10783	0.1113	0.0843	0.13802
	<b>STE</b>	0.0399	0.02108	0.0363	0.0389	0.0438	0.03672	0.02872	0.0296	0.0413	0.0374	0.03351	0.0354	0.0546	0.0558	0.052	0.0363	0.03323	0.04402	0.0454	0.0344	0.05635
	<b>ZK</b>																					
<b>8</b>	<b>5215</b>	1.32	1.3	1.38	1.33	1.23		1.3	1.3	1.32	1.34	1.26	1.27	1.23	1.13	1.19	1.24	1.24	1.32	1.2	1.36	1.34
<b>9</b>	<b>1756</b>	1.33	1.38	1.35				1.38		1.36		1.25	1.33	1.24	1.24	1.31	1.33	1.3	1.33	1.29	1.26	1.33
<b>10</b>	<b>5226</b>	1.31	1.39	1.37	1.43	1.43	1.39	1.4	1.36	1.37		1.27	1.26	1.31	1.31	1.28	1.28	1.28	1.33	1.27	1.3	1.22
<b>11</b>	<b>1380</b>	1.1	1.17	1.18			1.09		1.12	1.11		1.18	1.12	1.03								
<b>12</b>	<b>5220</b>	1.15	1.3	1.25	1.31	1.3	1.34	1.32	1.28	1.28	1.28	1.16	1.25	1.09	1.1	1.19	1.24	1.22	1.3	1.07	1.17	1.21
<b>13</b>	<b>1417</b>	1.17	1.21	1.18	1.18	1.19	1.24	1.24	1.2	1.18	1.2	1.16	1.16	1.19	1.14	1.19	1.21	1.19	1.19	1.15	1.12	1.01
	<b>MW</b>	1.23	1.29167	1.285	1.3125	1.2875	1.265	1.328	1.252	1.27	1.2733	1.21333	1.2317	1.1817	1.184	1.232	1.26	1.246	1.294	1.196	1.242	1.222
	<b>STB</b>	0.1014	0.08841	0.09354	0.1028	0.1053	0.13229	0.06419	0.0934	0.1043	0.0702	0.05203	0.0773	0.1036	0.0879	0.05848	0.0464	0.0445	0.05941	0.0899	0.0971	0.13293
	<b>StE</b>	0.0414	0.03609	0.03819	0.0419	0.043	0.05401	0.0262	0.0381	0.0426	0.0287	0.02124	0.0316	0.0423	0.0359	0.02387	0.0189	0.01817	0.02426	0.0367	0.0396	0.05427

Anhang Tabelle B: totales Ca im Serum (mmol/l)

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	ZH																					
1	1397	2.32	2.49	2.43	2.22	2.12	2.13	2.15	2.49	2.33	2.35	2.24	2.14	2.08	2.32	2.05	2.23	2.26	2.24	2.82	2.2	1.85
3	1389	2.48	2.48	2.08	2.51	2.46	2.41	2.48	2.63	2.56	2.64	2.54	2.25	1.84	1.96	1.23	2.41	2.32	2.38	2.32	2.99	2.33
4	1386	2.55	2.56	2.52		2.75		2.50		2.61	2.71	2.85	2.62	2.25	2.14	2.37	2.14	2.02	2.25	2.35	2.11	2.68
5	1406	2.25	2.37	2.3	2.78		2.66	2.39	2.16	1.67	1.88	2.02	1.49	1.58	1.59	1.48	2.03	1.98	1.70	1.47	1.64	1.95
6	1411	2.31	2.40	2.32	2.32	2.1	2.18	2.17	2.04	2.28	2.42	2.14	2.25	2.48	1.98	2.09	2.08	2.34	2.35	2.38	2.74	2.35
7	1415	2.58	2.64	2.58		2.53		2.52	2.37	2.44		2.27	2.3		2.41	2.47	2.63	2.14	2.40	2.37	2.56	2.48
	MW	2.415	2.49	2.3717	2.4575	2.392	2.345	2.3683	2.338	2.315	2.4	2.3433	2.175	2.046	2.0667	1.9483	2.2533	2.1767	2.22	2.285	2.3733	2.2733
	STB	0.1392	0.1	0.1798	0.2464	0.2789	0.2428	0.1675	0.2397	0.3406	0.3267	0.3024	0.3729	0.3503	0.2945	0.4931	0.2279	0.1541	0.2633	0.4409	0.4872	0.3165
	STE	0.0568	0.0408	0.0734	0.1006	0.1138	0.0991	0.0684	0.0979	0.1391	0.1334	0.1235	0.1522	0.143	0.1202	0.2013	0.093	0.0629	0.1075	0.18	0.1989	0.1292
	ZK																					
8	5215	2.40	2.41	2.57	2.51	2.48	2.33	2.41	2.33	2.41	2.27	2.24	1.99	2.03	2.00	2.23	2.12	2.27	2.32	2.16	2.55	2.18
9	1756	2.46	2.75	2.66				2.53		2.46		2.22	2.29	1.86	2.26	2.31	2.57	2.53	2.52	2.54	2.46	2.71
10	5226	2.61	2.69	2.6	2.63	2.6	2.65	2.53	2.3	2.58		2.51	2.53	2.43	2.63	2.29	2.62	2.70	2.79	2.6	2.6	2.53
11	1380	2.12	2.17	2.11			2.09		2.20	1.86		2.02	1.12	1.63	1.73	1.73	1.86	1.82	1.70	1.88	1.94	
12	5220	2.24	2.42	2.17	2.37	2.38	2.41	2.50	2.48	2.54	2.62	2.33	2.44	1.92	2.18	2.38	2.64	2.41	2.55	2.29	2.44	2.55
13	1417	2.24	2.41	2.22	2.04	2.25	2.39	2.24	2.34	2.42	2.13	2.24	2.11	2.03	2.18	2.47	2.53	2.54	2.3	2.29	2.25	2.08
	MW	2.345	2.475	2.3883	2.3875	2.4275	2.374	2.442	2.33	2.3783	2.34	2.26	2.08	1.9833	2.1633	2.235	2.39	2.3783	2.3633	2.2933	2.3733	2.41
	STB	0.1784	0.2128	0.247	0.2549	0.1486	0.2002	0.1232	0.1005	0.2626	0.2524	0.1596	0.5112	0.2638	0.2974	0.2607	0.3229	0.3089	0.3708	0.2621	0.2439	0.2673
	STE	0.0728	0.0869	0.1008	0.104	0.0607	0.0817	0.0503	0.041	0.1072	0.103	0.0652	0.2087	0.1077	0.1214	0.1065	0.1318	0.1261	0.1514	0.107	0.0996	0.1091
	Schaf	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	SK																					
1	77	2.78					2.78	2.7		2.65	2.65	2.47	2.36	2.65	2.64	2.65	2.28	2.44	2.52	2.47	2.87	2.83
2	65	2.58					2.55	2.48	2.9	2.54		2.42	2.65	2.38	2.56	2.65	2.87	2.87	2.66	2.64	2.74	2.72
3	59	2.67							2.57	2.84		2.85	2.62	2.74	2.99	3.10	2.51	2.85	2.93	2.89	2.45	2.88
4	1727	2.51								2.43		2.48	2.36	2.36	2.46	2.56	2.82	2.23	2.52	2.52	2.9	2.65
5	76	2.71						2.55	2.40	2.54	2.54	2.54	2.29	2.77	3.05	2.41	2.71	2.66	2.76	2.67	2.65	2.65
	MW						2.67	2.58	2.62	2.60	2.60	2.55	2.46	2.58	2.74	2.67	2.64	2.61	2.68	2.64	2.72	2.75
	STB						0.1626	0.1124	0.2542	0.1551	0.0778	0.172	0.1662	0.1969	0.2643	0.2575	0.2432	0.2743	0.1736	0.1633	0.1824	0.105
	STE						0.0727	0.0503	0.1137	0.0694	0.0348	0.0769	0.0743	0.088	0.1182	0.1152	0.1088	0.1227	0.0776	0.073	0.0816	0.047
	SH																					
6	54	2.59					2.46	2.30	2.55	2.63		2.04	2.24	2.69	2.17	2.53	2.39	2.29	2.36	2.39	2.47	2.86
7	73	2.98					2.89	2.94	3.07	2.90		3.05	2.72	2.88	2.45	2.83	2.8	2.82	2.9	2.96	3.06	3.25
8	883	3.09					2.69	2.75	2.78	2.80		2.83	2.85	2.86	2.39	2.48	2.76	2.85	2.75	2.54	2.67	3.07
9	83	2.66								2.46	2.57	2.60	2.43	2.38	2.60	2.79	2.35	2.39	2.47	2.84	2.94	2.54
10	88	2.80					2.74	2.87	2.74	2.73	2.93	3.13	2.30	2.47	2.22	2.46	2.57	2.46	2.51	2.52	2.61	2.81
	MW						2.70	2.72	2.79	2.70	2.75	2.73	2.51	2.66	2.37	2.62	2.57	2.56	2.60	2.65	2.75	2.91
	STB						0.1782	0.2876	0.2149	0.1683	0.2546	0.4374	0.266	0.2257	0.1747	0.1777	0.206	0.2567	0.2208	0.2392	0.2432	0.2695
	STE						0.0797	0.1286	0.0961	0.0753	0.1138	0.1956	0.119	0.1009	0.0781	0.0795	0.0921	0.1148	0.0988	0.107	0.1088	0.1205

# Anhang

**Anhang Tabelle C: totales P im Serum (mmol/l)**

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	ZH																					
1	1397	1.71	1.03	2.08	1.46	2.06	1.82	2.13	2.32	2.03	1.52	1.36	2.14	2.11	2.11	2.17	1.30	1.22	1.74	2.01	2.19	2.03
3	1389	1.06	1.37	1.28	1.00	2.46	1.27	1.42	1.34	1.33	1.04	1.54	1.04	1.84	1.46	1.23	1.41	1.37	1.17	1.18	1.37	1.64
4	1386	1.55	1.29	1.09		1.78		1.52		1.41	1.06	1.77	0.84	0.86	0.92	1.17	1.15	0.95	1.59	1.14	1.34	1.19
5	1406	1.44	1.63	1.47	1.84		2.01	2.03	1.89	1.95	1.47	2.09	2.05	1.61	1.14	1.29	1.72	2.68	3.58	3.40	3.15	2.24
6	1411	0.82	1.10	1.92	1.55	1.86	1.40	1.74	1.39	1.98	1.59	1.19	1.65	1.34	2.10	1.76	1.73	2.03	2.08	1.83	2.18	1.47
7	1415	1.01	1.17	1.77		1.42		1.58	1.51	1.24		1.04	1.71	1.11	1.46	1.07	1.40	1.48	1.66	1.62	1.89	2.06
	MW	1.265	1.265	1.6017	1.4625	1.916	1.625	1.73667	1.69	1.65667	1.336	1.4983	1.5717	1.4783	1.5317	1.4483	1.4517	1.6217	1.97	1.8633	2.02	1.7717
	STB	0.3507	0.2174	0.385	0.34837	0.3822	0.3478	0.28724	0.4129	0.36637	0.2646	0.3873	0.5282	0.4657	0.4889	0.4269	0.2315	0.6297	0.8411	0.8287	0.6683	0.404
	STE	0.1432	0.0888	0.1572	0.14222	0.15603	0.142	0.11727	0.1685	0.14957	0.108	0.1581	0.2156	0.1901	0.1996	0.1743	0.0945	0.2571	0.3434	0.3383	0.2728	0.1649
	ZK																					
8	5215	1.59	1.68	1.04	1.06	1.66	1.67	1.27	1.17	1.37	0.79	1.12	2.43	1.10	1.32	1.31	1.23	1.13	1.92	1.28	0.68	1.38
9	1756	0.95	0.79	1.15				1.04		1.02		0.85	0.94	1.16	1.04	1.36	1.14	1.21	1.07	1.27	1.05	0.97
10	5226	1.33	0.86	0.81	0.95	0.72	1.83	1.28	1.05	0.92		0.79	1.44	0.98	1.55	2.13	1.54	1.55	0.89	1.42	1.24	0.98
11	1380																					
12	5220	1.59	1.27	0.93	1.85	1.28	1.39	1.06	1.66	0.68	1.39	1.48	1.68	1.24	2.01	2.27	2.27	1.50	1.11	1.77	1.96	1.75
13	1417	1.73	1.99	1.84	1.74	1.86	1.83	1.77	1.98	1.36	1.78	1.44	1.73	1.74	1.60	1.77	1.67	1.60	1.9	2.24	2.76	2.08
	MW	1.438	1.318	1.154	1.4	1.38	1.68	1.284	1.465	1.07	1.32	1.136	1.644	1.244	1.504	1.768	1.57	1.398	1.378	1.596	1.538	1.432
	STB	0.3087	0.518	0.4038	0.46051	0.50146	0.2075	0.29416	0.433	0.29631	0.4987	0.3211	0.5394	0.2931	0.3593	0.4357	0.4476	0.213	0.4927	0.413	0.8268	0.4851
	StE	0.126	0.2115	0.1648	0.188	0.20472	0.0847	0.12009	0.1768	0.12097	0.2036	0.1311	0.2202	0.1196	0.1467	0.1779	0.1827	0.087	0.2012	0.1686	0.3375	0.1981
	Schaf	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	SK																					
1	77	1.33					0.85	0.86		0.83	1.07	1.00	1.04	1.15	0.59	1.35	1.25	1.25	1.54	1.44	0.91	1.15
2	65	0.62					0.83	0.91	0.61	0.94		1.06	0.98	1.02	1.04	1.16	1.29	1.23	1.52	1.35	0.98	1
3	59	1.06							1.46	1.06		0.78	1.10	1.43	1.05	1.02	1.85	1.17	1.27	1.53	1.42	0.88
4	1727	1.34								1.47		0.92	0.96	1.05	1.02	1.12	1.12	1.31	1.36	1.89	1.2	1.05
5	76	1.01							1.06	0.97	0.75	0.95	0.86	1.40	1.09	1.42	1.58	1.18	1.04	1.57	0.92	1.65
	MW						0.84	0.89	1.04	1.05	0.91	0.94	0.99	1.21	0.96	1.21	1.42	1.23	1.35	1.56	1.09	1.15
	STB						0.0141	0.03536	0.4252	0.24664	0.2263	0.105	0.0901	0.1935	0.2073	0.1661	0.2942	0.0567	0.2046	0.2051	0.2204	0.298
	STE						0.0063	0.01581	0.1902	0.1103	0.1012	0.0469	0.0403	0.0865	0.0927	0.0743	0.1316	0.0254	0.0915	0.0917	0.0986	0.1333
	SH																					
6	54	2.00					1.42	1.11	1.21	1.78		1.17	1.70	1.87	1.51	1.13	1.5	2.08	1.2	1.82	1.43	1.23
7	73	1.20					1.25	1.40	1.28	1.75		1.15	1.42	1.13	1.35	1.23	1.32	1.44	1.18	1.56	1.15	1.39
8	883	0.98					0.91	1.28	1.08	1.27		0.65	0.98	1.30	1.02	1.32	1.17	1.3	1.09	0.92	1.5	0.68
9	83	1.26								1.47	1.11	1.09	0.83	0.72	1.08	1.28	1.76	1.34	1.44	1.17	0.92	1.22
10	88	0.94					1.00	1.05	1.04	1.11	1.23	1.25	0.97	1.22	1.35	1.23	1.2	1.2	1.35	1.59	1.71	0.87
	MW						1.15	1.21	1.15	1.48	1.17	1.06	1.18	1.25	1.26	1.24	1.39	1.47	1.25	1.41	1.34	1.08
	STB						0.233	0.15979	0.1118	0.29322	0.0849	0.2373	0.3656	0.4132	0.2054	0.0712	0.2441	0.3506	0.1406	0.3608	0.3095	0.2925
	STE						0.1042	0.07146	0.05	0.13113	0.0379	0.1061	0.1635	0.1848	0.0918	0.0318	0.1092	0.1568	0.0629	0.1614	0.1384	0.1308

# Anhang

**Anhang Tabelle D: totales Mg im Serum (mmol/l)**

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	ZH																					
1	1397	0.91	0.92	0.95	0.94	0.96	1.00	0.97	1.06	0.91	0.94	0.95	1.08	1.04	0.90	0.92	0.90	0.94	0.75	1.03	0.98	1.02
3	1389	0.88	0.82	0.83	0.85	0.83	0.95	0.86	0.86	0.84	0.88	0.83	0.99	0.85	0.86	0.85	0.79	0.86	0.86	0.85	0.75	0.93
4	1386	0.89	0.90	0.86		0.85		0.83		0.94	0.91	0.90	1.12	1.18	1.06	1.05	0.92	0.79	0.83	0.77	0.79	0.84
5	1406	0.93	1.04	1.13	0.99		0.96	0.97	0.89	0.97	0.98	0.98	1.15	1.39	1.21	1.15	1.02	0.96	0.87	0.77	0.75	1.02
6	1411	1.21	1.08	1.17	1.13	1.04	1.09	1.09	1.14	1.08	1.06	1.02	1.07	1.16	1.00	0.96	1.03	1.15	1.11	1.12	0.96	1.27
7	1415	1.04	1.02	1.12		1.00		0.96	0.94	0.99		0.93	0.99	0.92	0.97	0.94	0.87	0.87	0.88	0.79	0.98	0.93
	MW	0.97667	0.96333	1.01	0.9775	0.936	1	0.9467	0.978	0.955	0.954	0.935	1.0667	1.09	1	0.9783	0.9217	0.92833	0.88333	0.88833	0.8683	1.0017
	STB	0.12801	0.09913	0.14873	0.117	0.0924	0.06377	0.0927	0.1184	0.0807	0.0699	0.066	0.0659	0.19596	0.12506	0.1061	0.0915	0.12449	0.12061	0.15026	0.1162	0.1477
	STE	0.05226	0.04047	0.06072	0.0478	0.0377	0.02603	0.0378	0.0483	0.0329	0.0285	0.0269	0.0269	0.08	0.05106	0.0433	0.0374	0.05082	0.04924	0.06134	0.0474	0.0603
	ZK																					
8	5215	0.94	0.94	1.01	1.01	1.06	1.09	1.09	1.16	1.06	1.13	0.99	1.04	1.00	1.00	1.04	0.94	0.98	1.01	0.81	1.01	0.97
9	1756	0.94	0.99	1.05				0.93		0.98		0.92	0.94	1.05	1.04	1.10	1.04	0.94	1.05	0.96	1.05	1.02
10	5226	0.88	0.89	0.91	0.84	0.87	0.85	0.95	0.82	0.89		0.80	1.02	1.00	0.93	0.86	0.92	0.89	0.88	0.89	0.89	0.98
11	1380	1.03	0.93	0.94			1.11		1.10	1.06		0.82	0.98	1.20	1.04	1.07	1.07	1.05	1.17	0.87	0.99	
12	5220	1.00	0.85	0.78	0.85	0.93	0.99	0.91	0.92	0.98	0.92	0.87	0.90	1.06	1.09	0.89	0.88	0.83	0.94	0.97	1.02	0.98
13	1417	0.92	1.10	0.95	0.97	0.97	0.99	0.94	1.00	0.92	1.00	0.95	0.97	0.88	0.98	1.02	0.94	0.98	0.93	0.92	1.00	1.05
	MW	0.95167	0.95	0.94	0.9175	0.9575	1.006	0.964	1	0.9817	1.0167	0.8917	0.975	1.03167	1.01333	0.9967	0.965	0.945	0.99667	0.90333	0.9933	1
	STB	0.05456	0.08741	0.09338	0.0854	0.0797	0.10334	0.072	0.1364	0.07	0.106	0.0747	0.0513	0.10439	0.05574	0.0985	0.0737	0.07714	0.10424	0.05989	0.0547	0.0339
	StE	0.02227	0.03568	0.03812	0.0349	0.0326	0.04219	0.0294	0.0557	0.0286	0.0433	0.0305	0.0209	0.04262	0.02275	0.0402	0.0301	0.03149	0.04256	0.02445	0.0223	0.0138
	Schaf	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	SK																					
1	77	1.10					1.17	1.15		1.20	1.08	0.92	1.06	0.94	0.89	0.80	0.86	0.94	1.02	0.92	0.94	0.95
2	65	1.22					1.15	1.14	1.13	0.99		0.89	0.95	1	0.94	0.92	0.97	1.04	0.93	0.88	0.92	0.99
3	59	1.39							1.15	1.09		0.96	0.87	0.96	0.95	1.00	1.08	1.06	1.13	1.24	0.95	0.99
4	1727	1.23								1.10		0.98	0.90	0.99	1.01	0.91	0.87	0.88	0.94	0.96	1.01	0.91
5	76	1.16							1.12	1.04	1.00	0.88	1.00	0.98	0.94	0.98	0.97	1.12	1.1	0.96	0.84	0.95
	MW						1.16	1.15	1.13	1.08	1.04	0.93	0.96	0.97	0.95	0.92	0.95	1.01	1.02	0.99	0.93	0.96
	STB						0.01414	0.0071	0.0153	0.0783	0.0566	0.0434	0.0764	0.02408	0.04278	0.0782	0.0897	0.09654	0.09072	0.14255	0.0614	0.0335
	STE						0.00632	0.0032	0.0068	0.035	0.0253	0.0194	0.0341	0.01077	0.01913	0.035	0.0401	0.04317	0.04057	0.06375	0.0275	0.015
	SH																					
6	54	1.05					1.17	1.14	1.18	1.13		0.94	1.00	0.99	0.92	0.91	0.97	1.04	1	1.01	0.88	0.99
7	73	1.12					1.08	1.08	1.06	1.03		0.97	0.96	0.99	0.95	0.88	0.98	0.94	1	0.95	0.97	0.96
8	883	0.99					1.17	1.05	1.15	1.04		0.94	0.95	1.00	1.11	1.20	1.22	1.16	1.17	0.98	0.97	1.03
9	83	1.23								1.11	1.11	1.10	1.02	1.07	1.14	0.96	1.01	1.02	0.94	1.15	1.06	1.04
10	88	1.13					1.08	1.13	1.03	1.06	0.94	0.91	0.88	1.03	1.08	1.03	1.06	1.05	0.95	0.92	0.88	0.91
	MW						1.13	1.10	1.11	1.07	1.03	0.97	0.96	1.02	1.04	1.00	1.05	1.04	1.01	1.00	0.95	0.99
	STB						0.05196	0.0424	0.0714	0.0439	0.1202	0.0746	0.054	0.03435	0.09874	0.1274	0.1023	0.07887	0.09257	0.08927	0.0753	0.0532
	STE						0.02324	0.019	0.0319	0.0196	0.0538	0.0334	0.0242	0.01536	0.04416	0.057	0.0458	0.03527	0.0414	0.03992	0.0337	0.0238

Anhang Tabelle E: Osteocalcin im Serum(ng/ml)

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	ZH																					
1	1397	22.6	38.68	7.9	14.2	12.96	13.62	12.16	13.98	18.79	17.14	15.59	15.07	15.81	16.99	15.52	15.89	16.62	17.29	27.82	33.48	31.67
3	1389	17.45	15.44	13.47	15.7	15.06	11.35	16.35	14.55	13.8		6.42	17.36	17.81	19.88	14.33	14.92	15.52	16.55	13.35	20.85	117.79
4	1386	24.19	23.13	16.31		17.48		12.18		12.11	11.05	11.46	12.11	11.64	10.7	9.5	10.7	17.46	25.48	22.78	67.68	17.21
5	1406	17.4	10.71	8.05	6.06		22.62	31.24	19.21	18.73	15.69	18.27	22.03	12.56	19.01	17.93	27.4	50.96	51.39	38.03	47.58	49.37
6	1411	43.58	40.59	15.07	19.62	16.45	21.81	17.61	19.41	46.21	33.27	24.54	35.73	19.81	25.24	19.96	20.54	24.84	56.9	89.46	140.01	102.35
7	1415	29.58	15.92	18.67		15.69		16.89	15.31	16.96		8.94	13.75	16.92	17.78	22.85	16.35	18.22	18.43	20.99	78.24	88.1
	MW	25.8	24.0783	13.245	13.895	15.528	17.35	17.738	16.492	21.1	19.2875	14.203	19.342	15.7583	18.267	16.682	17.633	23.937	31.007	35.405	64.64	67.7483
	STB	9.83394	12.7015	4.42184	5.7013	1.6956	5.703139	7.0281	2.61634	12.591	9.67678	6.6501	8.7355	3.13584	4.7096	4.665	5.7264	13.639	18.286	27.713	42.554	40.7656
	STE	4.01469	5.18535	1.80521	2.3275	0.6922	2.328297	2.8692	1.06812	5.1404	3.95053	2.7149	3.5662	1.2802	1.9227	1.9045	2.3378	5.568	7.465	11.314	17.373	16.6425
	ZK																					
8	5215	19.35	11.5	11.62	9.05	10.95	35.67	24.7	23.15	20.59	17.48	19.76	12.84	10.96	15.92	13.98	13.76	31.91	24.62	14.41	16.85	18.84
9	1756	26.5	23.15	13.78				9.45		10.41		11.4	9.9	8.94	14.1	15.06	15.63	21.43	16.85	19.23	15.92	46.52
10	5226	33.33	16.7	12.82	9.1	10.99	16.57	20.99	18.29	21.8		14.2	26.67	31.03	16.35	17.78	19.66	17.81	13.05	33.21	28.15	43.85
11	1380	22.27	28.77	16.57			15.38		14.76	10.18		12.4	9.9	10.47	2.55	16.35	21.06	18.72	23.61	15.13	17.07	
12	5220	57.17	25.48	20.45	16.07	10.59	25.63	24.07	23.84	23.23	14.91	13.4	17.28	12.75	16.33	18.32	18.77	23.98	24.06	43.73	44.2	80.44
13	1417	15.39	9.42	16.71	22.48	12.31	16.35	16.49	15.59	15.37	14.03	12.59	12.13	19.21	13.8	21.53	18.77	20.63	12.75	16.7	19.36	22.67
	MW	29.0017	19.17	15.325	14.175	11.21	21.92	19.14	19.126	16.93	15.4733	13.958	14.787	15.56	13.175	17.17	17.942	22.413	19.157	23.735	23.592	42.464
	STB	15.1142	7.84613	3.22871	6.4443	0.7551	8.73564	6.3158	4.20353	5.7846	1.79266	2.9958	6.4193	8.3837	5.3237	2.6835	2.7158	5.1307	5.6104	12.003	11.047	24.5481
	StE	6.17035	3.20317	1.31812	2.6309	0.3083	3.56631	2.5784	1.71608	2.3616	0.73185	1.223	2.6207	3.42263	2.1734	1.0955	1.1087	2.0946	2.2904	4.9002	4.5101	10.0217
	Schafe	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	SK																					
1	77	14.18					14.54	15.34		15.29	11.61	12.69	19.57	9.5	15.94	9.5	15.77	8.47	13.32	16.96	16.96	19.84
2	65	12.52					15.52	18.59	18.97	20.97		14.61	14.03	14.14	15.52	20.27	17.56	17.89	16.02	13.56	3.96	27.31
3	59	8.76							20.63	18.63		15.88	12.39	16.83	17.71	17.32	17.49	9.5	18.21	19.14	19.14	35.89
4	1727	15.29								16.11		10.69	15.54	14.35	11.19	9.86	15.43	10.67	9.72	11.14	19.03	19.03
5	76	24.83						24.83	24.44	27.34	15.09	29.85	23.76	22.04	21.65	15.99	20.16	20.27	20.27	18.65	47.33	
	MW	15.12					15.03	16.97	21.48	19.09	19.48	13.79	18.28	15.72	16.48	15.72	16.45	13.34	15.51	16.21	15.55	29.88
	STB	5.9667					0.692965	2.2981	3.02035	3.7312	11.1228	2.0947	6.9963	5.2186	3.925	5.7327	1.0035	5.3105	4.1391	3.8196	6.5369	11.8928
	STE	2.66839					0.309903	1.0277	1.35074	1.6687	4.97426	0.9368	3.1288	2.33383	1.7553	2.5637	0.4488	2.3749	1.8511	1.7082	2.9234	5.31861
	SH																					
6	54	20.55					22.21	16.73	17.49	11.19		17.16	10.33	12.99	12.81	17.34	8.66	12.47	12.47	21.3	30.44	39.59
7	73	18.4					21.23	15.56	24.44	15.99		19.41	12.14	11.39	16.22	16.3	14.09	16.85	16.85	20.97	30.75	20.59
8	883	14.48					17.68	13.86	11.06	15.66		15.43	16.1	13.05	15.66	16.3	16.13	18.76	18.76	18.54	30	37.65
9	83	15.81								23.28	26.63	15.71	20.88	20.28	23.54	13.94	14.58	0	14.49	22.49	22.49	46.32
10	88	16.26					9.99	9.5	11	14.23	18.75	7.84	12.93	14.38	11.27	17.34	17.34	26.45	12.9	16.41	25.25	53.65
	MW	17.10					17.78	13.91	16.00	16.07	22.69	15.11	14.48	14.42	15.90	16.24	14.16	14.91	15.09	19.94	27.79	39.56
	STB	2.38886					5.544411	3.1689	6.39941	4.4542	5.572	4.3591	4.1438	3.44398	4.7306	1.389	3.3326	9.747	2.6733	2.441	3.7152	12.3261
	STE	1.06833					2.479536	1.4172	2.8619	1.992	2.49187	1.9495	1.8532	1.54019	2.1156	0.6212	1.4904	4.359	1.1956	1.0916	1.6615	5.51242

# Anhang

**Anhang Tabelle F: 1.25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D im Serum(pmol/l)**

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	<b>ZH</b>																					
1	1397	71.380	66.68	88.25	77.25	90.32	75.74	75.56	107.68	94.56	189.86	188.39	184.38	222.08	209.92	136.88	95.85	95.73	63.04	190.2	116.42	125.5
3	1389	97.95	14.53	66.72	91.98	89.05	111.19	85.19	80.94	83.93	130.57	137.04	130.5	297.37	254.88	321.37	213.18	123.83	144.01	110.99	117.24	160.23
4	1386	76.75	60.23	50.83	44.32	71.37			68.91		110.62	125.78	113.96	126.51	165.95	324.37	233.68	247.35	269.14	115.88	101.51	85.03
5	1406	137.74	91.67	149.44	107.39	73.13		69.39	77.01	181.68	252.39	201.91	126.44	302.3	312.56	320.73	300.49	392.34	280.92	161.08	130.8	62.23
6	1411	82.62	111.28	123.92	119.1	90.18	118	91.94	253	146.12	115.14	107.11	106.37	116.15	143.51	153.59	193.53	172.5	184.49	186.7	161.75	117.24
7	1415	122.55	79.1	102.26		67.7		170.29	73.02	88.97		172.24	161.01	111.25	144.69	132.18	217.91	276.1	206.05	122.11	89	169.07
	<b>MW</b>	98.165	70.582	96.903	88	80.293	101.64	98.474	110.093	119.05	159.72	155.412	137.11	195.943	205.25	231.52	209.11	217.98	191.28	147.83	119.45	119.883
	<b>STB</b>	26.753	32.978	36.407	29.069	10.623	22.69	41.072	71.3345	42.992	60.713	37.6337	29.813	90.1589	67.859	99.55	66.511	110.02	81.292	36.114	25.224	41.5316
	<b>STE</b>	10.922	13.463	14.863	11.867	4.3368	9.2631	16.768	29.1222	17.551	24.786	15.3639	12.1711	36.8072	27.703	40.641	27.153	44.915	33.187	14.744	10.298	16.9552
	<b>ZK</b>																					
8	5215	59.710	66.33	94.09	51.16	69.18	103.86	138.36	123.8	203.49	199.27	153.2	158.48	204.76	157.15	216.71	255.04	296.98	200.28	98.76	122.11	56.87
9	1756	106.28	61.93	140.65				92.280		87.400		164.82	181.55	171.45	202.38	220.56	111.84	128.76	121.69	98.01	124.19	156.97
10	5226	46.32	69.49	97.87	153.43	81.51	71.64	69.12	60.47	87.12		129.74	153.95	181.22	160.23	180.68	159.48	126.97	115.82	52.61	65.99	80.41
11	1380	106.99	130.06	49.03	122.46	84.06	137.53		142.88	192.31		190.1	144.92	138.36	182.94	238.96	130.12	158.17	177.48	225.93	158.82	
12	5220	87.000	64.82	97.15	80.48	83.12	91.44	82.11	74.25	159.85	140.03	175.91	180.79	236.49	417.69	263.89	162.7	69.13	73.85	84.28	117.99	84.43
13	1417	83.87	143.73	106.18	85.03	90.59	111.06	127.42	131.79	135.14	143.76	178.54	103.43	151	150.21	115.55	165.51	148.63	151.8	143.09	129.14	74.3
	<b>MW</b>	81.695	89.393	97.495	98.512	81.692	103.11	101.86	106.63	144.22	161.02	165.385	153.853	180.547	211.77	206.06	164.12	154.77	140.15	117.11	119.71	90.596
	<b>STB</b>	24.543	37.128	29.321	39.808	7.8007	24.367	29.746	36.8094	50.282	33.178	21.5129	28.7626	35.9218	102.71	52.128	49.358	76.232	45.767	60.756	30.11	38.569
	<b>StE</b>	10.02	15.157	11.97	16.251	3.1846	9.9479	12.144	15.0274	20.527	13.545	8.7826	11.7423	14.665	41.933	21.281	20.15	31.122	18.684	24.803	12.292	15.7457
	<b>Schafe</b>	<b>Nullwert</b>	<b>2 W.ap.</b>	<b>1 W.ap.</b>	<b>6 d.ap.</b>	<b>5 d.ap.</b>	<b>4 d.ap.</b>	<b>3 d.ap.</b>	<b>2 d.ap.</b>	<b>1 d.ap.</b>	<b>0 d.ap.</b>	<b>Geburt</b>	<b>1 d.pp.</b>	<b>2 d.pp.</b>	<b>3 d.pp.</b>	<b>4 d.pp.</b>	<b>5 d.pp.</b>	<b>6 d.pp.</b>	<b>1 W.pp.</b>	<b>2 W.pp.</b>	<b>4 W.pp.</b>	<b>8 W.pp.</b>
	<b>SK</b>																					
1	77	216.4								36.5	37.5	93.8	63.2	56.2	39.4	40.2	34.7	35.81	38.2	51.86	49.78	93.74
2	65	146.1							88.05	126.53	114.12	103.17	45.38	58.88	103.02	73.91	90.38	74.69	75.15	45.35	23.06	54.99
3	59	113.5								137.8	69.0	29.7	12.3	19.0	8.1	27.2	36.1	50.23	45.95	35.22	23.71	56.62
4	1727	175.6									154.1	74.0	33.0	24.7	80.9	143.9	129.2	110.9	72.3	49.35	40.4	40.44
5	76	296.3							58.6			81.1	73.4	169.2	155.2	134.2	114.04	129.29	133.19	58.1	83.43	101.8
	<b>MW</b>	189.56							73.31	100.29	93.67	76.36	45.46	65.60	77.34	83.86	80.88	80.18	72.96	47.98	44.08	69.52
	<b>STB</b>	70.672							20.8455	55.532	51.12	28.3954	24.2143	60.6215	56.936	53.288	43.773	39.525	37.319	8.5012	24.755	26.701
	<b>STE</b>	31.606							9.32239	24.835	22.862	12.6988	10.829	27.1107	25.462	23.831	19.576	17.676	16.689	3.8018	11.071	11.9411
	<b>SH</b>																					
6	54	168.9							40.1	44.9	48.7	66.7	35.3	122.3	50.47	53.41	44.24	54.3	55.3	145.14	60.7	97
7	73	171.4							50.0	40.8	31.1	72.3	33.5	79.4	80.18	86.87	46.13	47.35	53.7	73.52	25.27	32.85
8	883	175.3							41.6	45.1	44.7	43.1	31.1	42.5	67.61	106.2	143.63	122.64	98.6	74.75	72.41	29.77
9	83	56.20									110.3	51.4	44.0	55.7	25.8	89.3	119.05	118	112.19	69.76	50.59	35.25
10	88	96.8							50.5	70.0	55.4	79.4	52.19	64.47	128.62	156.69	302.81	167.98	150.57	35.04	53.83	37.1
	<b>MW</b>	133.70							45.55	50.16	58.03	62.56	39.20	72.87	70.54	98.49	131.17	102.05	94.07	79.64	52.56	46.39
	<b>STB</b>	54.216							5.44608	13.355	30.549	15.0029	8.72961	30.7007	38.327	37.745	105.54	50.738	40.847	40.12	17.396	28.4224
	<b>STE</b>	24.246							2.43556	5.9727	13.662	6.70952	3.904	13.7298	17.14	16.88	47.197	22.691	18.267	17.942	7.7798	12.7109



# Anhang

**Anhang Tabelle G: ICTP im Serum (µg/l)**

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	ZH																					
1	1397	5.927	8.567	8.888	9.814	7.992	10.063	10.163	8.999	8.655	7.293	6.671	12.919	25.212	29.332	29.816	30.449	28.262	24.850	13.330	12.300	7.268
3	1389	6.864	8.029	9.632	7.497	7.137	7.122	6.436	6.588	6.783	5.902	5.746	13.171	26.175	27.590	29.137	28.682	26.019	24.189	14.583	7.795	8.307
4	1386	7.263	7.805	8.148	8.269	8.761			10.164		9.597	8.898	17.965	36.659	41.180	41.483	40.444	34.416	30.467	17.009	11.523	9.366
5	1406	8.447	8.816	9.166	9.771	10.050		9.441	8.803	10.261	8.889	8.771	17.499	29.196	36.092	36.883	35.708	33.952	38.363	28.734	19.014	19.115
6	1411	9.706	10.216	12.996	13.018	12.260	13.794	13.402	13.335	13.340	11.943	12.080	29.453	47.000	49.261	45.039	40.453	42.887	41.444	23.749	14.870	14.564
7	1415	7.316	6.528	7.578		7.858		8.304	8.240	7.833		8.874	23.913	36.363	35.241	34.556	35.378	32.172	38.254	14.627	11.259	7.115
	MW	7.5872	8.32683	9.4013	9.6738	9.0097	10.326	9.5492	9.35483	9.3744	8.7248	8.5067	19.153	33.434	36.449	36.152	35.1857	32.951	32.9278	18.672	12.7935	10.956
	STB	1.3181	1.2217	1.9073	2.11688	1.875	3.3438	2.5727	2.2727	2.5554	2.30015	2.1963	6.4427	8.2616	7.9656	6.3219	4.90792	5.874	7.458	6.18715	3.8001	4.8474
	STE	0.5381	0.49876	0.7787	0.86421	0.7655	1.3651	1.0503	0.92783	1.0432	0.93903	0.8966	2.6302	3.3728	3.2519	2.5809	2.00365	2.398	3.04471	2.52589	1.55139	1.9789
	ZK																					
8	5215	6.835	7.008	7.417	7.527	7.665	7.691	8.229	7.659	7.728	8.272	7.315	10.356	27.863	30.680	33.319	30.282	28.604	27.791	16.019	12.690	8.899
9	1756	6.766	7.760	7.672				7.941		8.106		7.202	10.189	21.924	26.801	28.407	23.423	22.225	21.081	13.555	12.541	8.246
10	5226	7.321	6.947	7.720	8.415	7.412	7.106	8.238	7.789	7.386		7.389	13.069	23.299	24.877	21.258	23.910	21.837	19.976	11.808	12.015	9.470
11	1380	11.626	11.123	11.636			12.619		13.231	20.614		12.981	20.937	39.792	40.867	39.113	41.176	40.598	39.957	20.520	13.902	
12	5220	6.863	7.265	8.748	8.404	8.959	8.735	8.312	7.710	7.947	7.753	7.436	13.120	23.290	26.295	29.879	21.380	24.874	24.634	12.903	11.129	8.378
13	1417	9.479	10.371	12.368	12.945	12.998	11.867	12.137	12.394	12.712	12.491	10.614	22.783	35.877	49.306	57.642	48.517	44.871	43.093	22.822	23.887	36.233
	MW	8.1483	8.41233	9.2602	9.32275	9.2585	9.6036	8.9714	9.7566	10.749	9.50533	8.8228	15.076	28.674	33.138	34.936	31.448	30.502	29.422	16.2712	14.3607	14.245
	STB	1.9918	1.84637	2.1844	2.45041	2.5834	2.4933	1.7753	2.80568	5.2239	2.59865	2.424	5.4363	7.4779	9.8225	12.577	11.0447	9.8718	9.82107	4.46479	4.75415	12.301
	StE	0.8132	0.75378	0.8918	1.00038	1.0547	1.0179	0.7248	1.14541	2.1326	1.0609	0.9896	2.2193	3.0528	4.01	5.1346	4.50899	4.0302	4.00943	1.82274	1.94087	5.0219
	Schafe	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	SK																					
1	77	9.106									11.463	12.803	27.878	45.288	47.515	47.907	48.570	46.148	41.162	22.555	15.022	11.779
2	65	8.420							13.737	14.250	15.247	17.636	41.420	64.876	67.200	64.348	61.604	60.096	49.039	25.640	19.597	10.545
3	59	10.516								12.054	11.914	13.053	30.842	63.112	57.632	61.464	48.415	53.108	52.454	24.397	13.216	11.915
4	1727	10.609									10.510	13.652	29.943	48.353	64.740	71.028	70.728	50.426	46.773	22.758	17.523	9.461
5	76	10.429							11.813	11.993	12.652	16.920	42.581	66.276	66.500	48.739	66.230	71.218	65.672	26.111	13.929	9.085
	MW	9.82							12.78	12.77	12.36	14.81	34.53	57.58	60.72	58.70	59.11	56.20	51.02	24.29	15.86	10.56
	STB	0.9934							1.36047	1.2858	1.79207	2.2855	6.9134	9.9459	8.2986	10.09	10.2148	9.8064	9.1635	1.62074	2.65294	1.2948
	STE	0.4443							0.60842	0.575	0.80144	1.0221	3.0918	4.448	3.7112	4.5124	4.56819	4.3856	4.09804	0.72482	1.18643	0.579
	SH																					
6	54	8.421							10.859	11.831	12.252	10.100	19.681	34.602	39.131	41.512	41.568	39.219	36.802	25.180	13.179	9.691
7	73	10.083							11.493	11.873	11.710	14.591	28.888	49.270	60.074	58.594	47.249	44.393	44.175	32.661	16.583	4.886
8	883	8.735							10.341	9.880	10.440	12.505	28.651	46.740	72.190	61.852	71.412	48.439	49.361	21.135	11.049	10.263
9	83	9.454									12.394	18.215	33.091	61.000	90.212	72.392	55.095	51.862	47.947	22.648	14.647	12.023
10	88	10.697							13.058	13.511	13.713	15.876	26.350	53.104	77.808	78.176	72.912	71.392	36.388	25.974	15.895	12.664
	MW	9.48							11.44	11.77	12.10	14.26	27.33	48.94	67.88	62.51	57.65	51.06	42.93	25.52	14.27	9.91
	STB	0.9383							1.17843	1.4852	1.18522	3.1124	4.9201	9.6606	19.386	14.14	14.1037	12.304	6.09155	4.43825	2.21911	3.0603
	STE	0.4196							0.52701	0.6642	0.53005	1.3919	2.2003	4.3204	8.6698	6.3236	6.30738	5.5026	2.72423	1.98485	0.99242	1.3686

# Anhang

**Anhang Tabelle H: CTX im Serum (ng/ml)**

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	0 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	<b>ZH</b>																					
1	1397	0.830	0.62	0.39	0.68	0.53	0.64	0.57	0.72	0.65	0.84	0.96	1.56	2.27	2.14	1.76	1.82	2.22	1.94	3.09	1.25	0.98
3	1389	0.640	0.49	0.48	0.87	0.35	0.71	0.57	0.63	0.49	0.67	0.74	1.97	3.1	3.24	3.04	3.1	2.59	2.82	3.17	2.32	1.31
4	1386	0.600	1.320	0.52	0.52	0.770			1.050		1.30	0.51	1.57	3.99	4.41	3.08	4.99	4.31	4.14	2.43	3.61	1.17
5	1406	0.660	0.800	1.26	0.40	0.42		0.36	0.94	1.63	1.23	0.97	1.71	3.43	4.22	4.24	3.85	3.45	2.6			
6	1411	2.460	2.390	3.39	3.18	3.37	3.01	2.91	2.69	3.05	3.69	3.62	5.8	6.94	7.42	2.43	2.83	2.71	6.91	8.72	3.67	1.34
7	1415	0.990	0.800	1.000		1.300		1.11	1.27	1.87		1.62	4.58	4.65	3.85	4.73	4.42	3.68	6.65	5.87	6.61	1.64
	<b>MW</b>	1.03	1.07	1.1733	1.13	1.1233	1.4533	1.104	1.21667	1.538	1.546	1.40333	2.865	4.06333	4.2133	3.2133	3.5017	3.16	4.1767	4.656	3.492	1.288
	<b>STB</b>	0.7156	0.7056	1.1377	1.1595	1.1531	1.3486	1.0471	0.75746	1.0358	1.2271	1.14743	1.84773	1.62296	1.772	1.1071	1.1507	0.7859	2.141	2.627	2.0105	0.24284
	<b>STE</b>	0.2921	0.2881	0.4645	0.4734	0.4708	0.5506	0.4275	0.30923	0.4229	0.501	0.46843	0.75433	0.66257	0.7234	0.452	0.4698	0.3208	0.8741	1.0725	0.8208	0.09914
	<b>ZK</b>																					
8	5215	0.490	1.060	0.810	0.82	1.60	1.68	1.56	1.15	1.12	1.42	3.71	2.12	3.67	3.59	3.5	4.25	2.38	2.46	3.69	3.53	2.13
9	1756	0.930	0.760	1.170				0.790		1.170		1.320	1.69	3.1	2.89	2.46	2.95	2.18	2.42	2.41	4.35	2.77
10	5226	0.650	0.330	0.670	0.69	5.58	0.4	0.51	0.72	0.53		0.68	1.36	1.77	1.45	4.73	1.08	1.44	1.43	0.99	1.83	1.08
11	1380	1.100	1.130	1.090	0.76	0.85	1.300		1.86	1.25		1.77	1.45	3.32	3.14	3.12	3.95	3.4	3.81	2.52	0.91	
12	5220	0.700	0.510	0.530	0.44	0.57	0.71	0.55	0.63	0.79	0.55	0.64	0.94	1.75	1.74	1.5	1.21	1.41	1.6	2.18	2.34	1.04
13	1417	0.950	1.370	1.26	0.91	0.87	0.94	1.11	1.66	1.91	2.23	2.25	2.27	4.1	3	3.97	5.1	4.58	5.1	3.47	2.46	3.62
	<b>MW</b>	0.8033	0.86	0.9217	0.724	1.894	1.006	0.904	1.204	1.1283	1.4	1.72833	1.63833	2.95167	2.635	3.2133	3.09	2.565	2.8033	2.5433	2.57	2.128
	<b>STB</b>	0.2271	0.3966	0.2945	0.1781	2.0955	0.5	0.4377	0.54884	0.4691	0.8402	1.15335	0.49685	0.98313	0.8451	1.1373	1.6565	1.228	1.4062	0.9733	1.2213	1.10909
	<b>StE</b>	0.0927	0.1619	0.1202	0.0727	0.8555	0.2041	0.1787	0.22406	0.1915	0.343	0.47085	0.20284	0.40136	0.345	0.4643	0.6762	0.5013	0.5741	0.3974	0.4986	0.45278
	<b>Schafe</b>	<b>Nullwert</b>	<b>2 W.ap.</b>	<b>1 W.ap.</b>	<b>6 d.ap.</b>	<b>5 d.ap.</b>	<b>4 d.ap.</b>	<b>3 d.ap.</b>	<b>2 d.ap.</b>	<b>1 d.ap.</b>	<b>0 d.ap.</b>	<b>Geburt</b>	<b>1 d.pp.</b>	<b>2 d.pp.</b>	<b>3 d.pp.</b>	<b>4 d.pp.</b>	<b>5 d.pp.</b>	<b>6 d.pp.</b>	<b>1 W.pp.</b>	<b>2 W.pp.</b>	<b>4 W.pp.</b>	<b>8 W.pp.</b>
	<b>SK</b>																					
1	77	1.00									4.05	4.27	3.95	2.3	3.42	4.2	5.23	5.8	5.59	3.72	4.17	2.3
2	65	2.69							5.87	6.05	6.78	5.66	4.82	7.72	7.69	6.11	5.66	5.49	6.01	4.57	1.19	1.75
3	59	2.69								2.71	3.71	2.91	2.61	4.99	4.63	4.07	4.69	3.99	3.52	3.83	4.11	1.9
4	1727	1.92									3.29	2.70	3.86	6.37	6.1	5.28	4.61	5.06	5.61	3.82	6.01	2.73
5	76	4.57							1.54	6.66	10.28	8.68	8.99	8.5	8.59	9.99	8.73	6.96	6.74	4.7	3.67	1.3
	<b>MW</b>	2.57							3.71	5.14	5.62	4.84	4.85	5.98	6.09	5.93	5.78	5.46	5.49	4.13	3.83	2.00
	<b>STB</b>	1.3149							3.06177	2.1264	2.9412	2.4519	2.44684	2.45217	2.1255	2.4182	1.7012	1.0825	1.1977	0.4671	1.7278	0.54436
	<b>STE</b>	0.5881							1.36927	0.951	1.3154	1.09652	1.09426	1.09664	0.9505	1.0815	0.7608	0.4841	0.5356	0.2089	0.7727	0.24345
	<b>SH</b>																					
6	54	0.50							1.57	1.96	2.13	2.56	2.14	5.16	3.59	3.52	3.28	4.15	4.61	2.85	3.17	1.32
7	73	1.36							2.95	2.95	4.55	4.78	3.04	4.62	4.12	3.2	3.48	3.28	3.72	2.32	3.17	0.9
8	883	0.52							0.82	1.55	3.08	3.5	4.94	7.3	4.81	5.65	5.22	4.9	4.61	5.3	4.62	1.88
9	83	2.27									2.74	7.69	6.43	9.15	9.6	9.15	8.17	6.63	6.88	6.12	5.89	1.54
10	88	1.01							3.79	4.77	6.32	6.38	7.74	8.64	7.91	7.24	6.93	6.35	7.7	6.44	1.6	2.81
	<b>MW</b>	1.13							2.28	2.81	3.76	4.98	4.86	6.97	6.01	5.75	5.42	5.06	5.50	4.61	3.69	1.69
	<b>STB</b>	0.7307							1.33725	1.4343	1.6835	2.08512	2.31714	2.02785	2.6157	2.5132	2.1346	1.4275	1.6954	1.9004	1.6289	0.72007
	<b>STE</b>	0.3268							0.59803	0.6414	0.7529	0.93249	1.03625	0.90688	1.1698	1.124	0.9546	0.6384	0.7582	0.8499	0.7285	0.32202

**Anhang Tabelle I: Hydroxyprolin im Urin (mmol/mmol Creatinin)**

	Ziege	Nullwert	2 W.ap.	1 W.ap.	6 d.ap.	5 d.ap.	4 d.ap.	3 d.ap.	2 d.ap.	1 d.ap.	Geburt	1 d.pp.	2 d.pp.	3 d.pp.	4 d.pp.	5 d.pp.	6 d.pp.	1 W.pp.	2 W.pp.
	<b>ZH</b>																		
1	1397	0.008	0.014	0.005	0.006	0.005	0.005	0.005	0.006	0.005		0.006	0.007	0.007	0.009	0.011	0.017	0.009	0.012
3	1389	0.005	0.012	0.005	0.004	0.004	0.004	0.002	0.005	0.004	0.030	0.004	0.008	0.005	0.009	0.009	0.010	0.009	0.018
4	1386	0.006	0.011	0.008	0.007	0.007			0.007		0.012	0.014	0.021	0.008	0.010	0.022	0.016	0.010	0.022
5	1406	0.004	0.007	0.007	0.013		0.012	0.013	0.014	0.007	0.008	0.014	0.021	0.008	0.010	0.022	0.016	0.010	0.022
6	1411	0.005	0.004	0.008	0.010	0.005	0.005	0.005	0.004	0.003	0.004		0.002	0.001	0.003	0.005	0.005	0.005	0.005
7	1415	0.006	0.006	0.012		0.019		0.007	0.007	0.010	0.007	0.008	0.011	0.009	0.008	0.008	0.012	0.007	0.011
	<b>MW</b>	0.0057	0.009	0.0074	0.008	0.008	0.0065	0.0065	0.0071	0.0058	0.0122	0.00933	0.01149	0.00637	0.0083	0.0128	0.0128	0.0083	0.015
	<b>STB</b>	0.0014	0.0039	0.0025	0.0036	0.0062	0.0038	0.0042	0.00362	0.0028	0.0105	0.00458	0.00784	0.00316	0.0027	0.0073	0.0049	0.0021	0.0071
	<b>STE</b>	0.0006	0.0016	0.001	0.0015	0.0025	0.0016	0.0017	0.00148	0.0011	0.0043	0.00187	0.0032	0.00129	0.0011	0.003	0.002	0.0009	0.0029
	<b>ZK</b>																		
8	5215	0.005	0.012	0.007	0.006	0.012	0.010	0.011	0.011	0.014	0.013	0.013	0.011	0.015	0.012	0.011	0.013	0.038	0.018
9	1756		0.005	0.011				0.013		0.011	0.013	0.011	0.015	0.009	0.007	0.009	0.007	0.005	0.011
10	5226	0.005	0.006	0.008	0.014	0.015	0.009	0.006	0.009	0.007	0.009	0.011	0.022	0.007	0.008	0.008	0.005	0.008	0.019
11	1380	0.006	0.010	0.007	0.006	0.013	0.011		0.031	0.016	0.010	0.008	0.013	0.014	0.009	0.008	0.007	0.008	0.009
12	5220	0.005	0.003	0.008	0.010	0.008	0.007	0.008	0.006	0.007	0.008	0.007	0.003	0.008	0.007	0.006	0.008	0.010	0.009
13	1417	0.005	0.010	0.008	0.0082	0.0059	0.0073	0.0035	0.00626	0.0075	0.0054	0.00944	0.02312	0.01233	0.0161	0.0135	0.0115	0.0102	0.0147
	<b>MW</b>	0.0052	0.0077	0.0081	0.0088	0.0107	0.0089	0.0084	0.01259	0.0103	0.0098	0.00992	0.01462	0.01081	0.0098	0.0093	0.0086	0.0131	0.0134
	<b>STB</b>	0.0004	0.0035	0.0015	0.0033	0.0037	0.0017	0.0039	0.01052	0.0039	0.0031	0.00216	0.00749	0.00337	0.0035	0.0026	0.0032	0.0122	0.0045
	<b>StE</b>	0.0002	0.0014	0.0006	0.0014	0.0015	0.0007	0.0016	0.0043	0.0016	0.0012	0.00088	0.00306	0.00137	0.0014	0.0011	0.0013	0.005	0.0018
	<b>Schaf</b>	<b>Nullwert</b>	<b>2 W.ap.</b>	<b>1 W.ap.</b>	<b>6 d.ap.</b>	<b>5 d.ap.</b>	<b>4 d.ap.</b>	<b>3 d.ap.</b>	<b>2 d.ap.</b>	<b>1 d.ap.</b>	<b>Geburt</b>	<b>1 d.pp.</b>	<b>2 d.pp.</b>	<b>3 d.pp.</b>	<b>4 d.pp.</b>	<b>5 d.pp.</b>	<b>6 d.pp.</b>	<b>1 W.pp.</b>	<b>2 W.pp.</b>
	<b>SK</b>																		
1	77	0.010					0.010	0.010		0.010	0.010	0.007	0.006	0.010	0.007	0.008	0.008	0.008	0.010
2	65	0.009					0.007	0.004	0.004	0.006	0.006	0.005	0.007	0.006	0.010	0.011	0.008	0.015	0.010
3	59	0.007							0.006	0.006	0.006	0.008	0.008	0.011	0.010	0.010	0.009	0.012	0.011
4	1727	0.011								0.008	0.005	0.010	0.008	0.011	0.010	0.009	0.010	0.011	0.012
5	76	0.007						0.006	0.007	0.011	0.009	0.010	0.008	0.011	0.013	0.012	0.014	0.015	0.014
	<b>MW</b>	0.009					0.008	0.007	0.005	0.008	0.007	0.008	0.008	0.010	0.010	0.010	0.010	0.012	0.011
	<b>STB</b>	0.0018					0.0024	0.0028	0.00165	0.0022	0.0021	0.00197	0.00089	0.00207	0.002	0.0018	0.0026	0.0028	0.0016
	<b>STE</b>	0.0008					0.0011	0.0013	0.00074	0.001	0.001	0.00088	0.0004	0.00092	0.0009	0.0008	0.0012	0.0013	0.0007
	<b>SH</b>																		
6	54	0.012						0.009	0.010	0.010	0.010	0.007	0.010	0.009	0.010	0.012	0.011	0.011	0.012
7	73	0.009					0.010	0.009	0.007	0.008	0.008	0.007	0.009	0.010	0.010	0.008	0.011	0.007	0.009
8	883	0.008					0.006	0.006	0.007	0.006	0.008	0.006	0.007	0.008	0.007	0.008	0.008	0.008	0.008
9	83	0.008								0.009	0.006	0.009	0.009	0.011	0.010	0.008	0.012	0.009	0.002
10	88	0.0462					0.0114	0.0085	0.00833	0.0078	0.0077	0.00777	0.00492	0.00726	0.0079	0.0084	0.0081	0.0087	0.0097
	<b>MW</b>	0.017					0.009	0.008	0.008	0.008	0.008	0.007	0.008	0.009	0.009	0.009	0.010	0.008	0.008
	<b>STB</b>	0.0166					0.0029	0.0016	0.0014	0.0013	0.0014	0.00111	0.00215	0.00145	0.0016	0.0016	0.0018	0.0014	0.0037
	<b>STE</b>	0.0074					0.0013	0.0007	0.00063	0.0006	0.0006	0.0005	0.00096	0.00065	0.0007	0.0007	0.0008	0.0006	0.0016

**Anhang Tabelle J: Ca im Kot (% TS)**

	Ziege	Nullwert	2 d.ap.	1 d.ap.	Geburt
	<b>ZH</b>				
1	1397	1.770	7.960	11.500	12.640
3	1389	1.540	14.910	6.380	2.730
4	1386	1.600	7.580		3.430
5	1406	1.170	5.240	2.660	6.540
6	1411	2.120	5.220	5.430	2.380
7	1415	2.210	5.450	2.120	5.000
	<b>MW</b>	1.735	7.72666667	5.618	5.45333333
	<b>STB</b>	0.38744032	3.72360936	3.74832229	3.84682553
	<b>STE</b>	0.15817185	1.52015716	1.53024617	1.57045995
	<b>ZK</b>				
8	5215	1.390	2.570	2.540	2.260
9	1756	1.460		2.210	2.220
10	5226	1.690	4.460	1.710	2.000
11	1380	1.560	2.260	2.060	2.720
12	5220	1.590	2.600	4.680	2.280
13	1417	1.850	4.310	1.610	2.030
	<b>MW</b>	1.59	3.24	2.46833333	2.25166667
	<b>STB</b>	0.16456002	1.05501185	1.13506681	0.25833441
	<b>STE</b>	0.06718135	0.43070678	0.46338909	0.10546458
	Schaf	Nullwert	2 d.ap.	1 d.ap.	Geburt
	<b>SK</b>				
1	77	2.01			1.78
2	65	2.39	1.82	1.55	1.6
3	59	2.29	1.9	1.81	1.59
4	1727	2.02			1.65
5	76	1.88	1.53	1.87	1.46
	<b>MW</b>	2.12	1.75	1.74	1.62
	<b>STB</b>	0.21300235	0.19467922	0.17009801	0.11545562
	<b>STE</b>	0.09525755	0.0870632	0.07607014	0.05163332
	<b>SH</b>				
6	54	3.17	3.75	3.44	4.33
7	73	2.54	3.82	4.04	3.86
8	883	2.82	3.74	4.39	4.06
9	83	2.51			4.55
10	88	2.50	5.19	3.71	3.91
	<b>MW</b>	2.71	4.13	3.90	4.14
	<b>STB</b>	0.25949181	0.71089146	0.4112177	0.29235253
	<b>STE</b>	0.11604827	0.31792033	0.18390215	0.13074402

**Anhang Tabelle K: P im Kot (% TS)**

	Ziege	Nullwert	2 d.ap.	1 d.ap.	Geburt
	<b>ZH</b>				
1	1397	0.900	1.410	1.360	0.280
3	1389	0.850	0.950	0.930	0.340
4	1386	0.900	0.650		0.630
5	1406	0.620	0.980	0.050	1.190
6	1411	0.760	0.660	0.810	0.270
7	1415	1.010	1.330	1.200	0.400
	<b>MW</b>	0.84	0.99666667	0.87	0.51833333
	<b>STB</b>	0.13490738	0.32184883	0.5070996	0.35436798
	<b>STE</b>	0.05507571	0.13139423	0.20702254	0.14467012
	<b>ZK</b>				
8	5215	0.950	1.220	1.290	0.870
9	1756	1.290		1.090	1.100
10	5226	0.770	2.110	1.060	0.810
11	1380	0.850	1.220	0.990	0.980
12	5220	0.130	1.210	1.870	0.860
13	1417	0.820	2.170	0.710	1.190
	<b>MW</b>	0.80166667	1.586	1.16833333	0.96833333
	<b>STB</b>	0.37822833	0.50619166	0.39163333	0.15038839
	<b>StE</b>	0.15441107	0.20665188	0.15988364	0.0613958
	<b>Schaf</b>	Nullwert	2 d.ap.	1 d.ap.	Geburt
	<b>SK</b>				
1	77	0.86			0.79
2	65	0.93	0.75	0.7	0.71
3	59	1.07	1.07	0.88	0.71
4	1727	0.72			0.64
5	76	0.75	0.74	0.72	0.72
	<b>MW</b>	0.87	0.85	0.77	0.71
	<b>STB</b>	0.14188023	0.18770544	0.09865766	0.05319774
	<b>STE</b>	0.06345077	0.08394443	0.04412105	0.02379075
	<b>SH</b>				
6	54	1.01	0.63	0.57	0.88
7	73	1.06	0.58	0.70	0.82
8	883	1.07	0.72	0.77	0.80
9	83	0.87			0.56
10	88	1.12	0.87	0.74	0.61
	<b>MW</b>	1.03	0.70	0.70	0.73
	<b>STB</b>	0.08546344	0.12727922	0.08812869	0.14028542
	<b>STE</b>	0.03822041	0.056921	0.03941235	0.06273755

**Anhang Tabelle L: BMD (mg/cm)**

	Ziege	0-Wert	1 W.ap	Geburt	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	<b>ZH</b>							
1	1397	826.7			831.3	840.1	834.9	830.1
3	1389	759.3	715.3	684.7	723.8	760.8	757.0	
4	1386			715.3	790.2	820.2	839.8	847.2
5	1406		796.6	881.7	881.5	926.1	886.7	870.3
6	1411	834.8	823.2	805.1	827.7	832.4	814.6	822.7
7	1415	863.1		853.2	858.4	872.1	862.4	
	<b>MW</b>	821.0	778.4	788.0	818.8	842.0	832.6	842.6
	<b>STB</b>	44.0	56.2	85.6	55.8	55.0	44.5	21.1
	<b>STE</b>	18.0	22.9	34.9	22.8	22.5	18.2	8.6
	<b>ZK</b>							
8	5215		712.3	844.5	858.8	849.4	851.1	822.8
9	1756	879.1		722.1	890.7	881.0	907.3	858.5
10	5226	846.0	861.5	806.1	896.9	851.7	856.7	864.6
11	1380	819.9	779.0	816.8	838.8	909.3	876.2	838.1
12	5220	869.9		732.7	861.3	910.9	835.7	856.2
13	1417	900.0	878.4	734.6	756.8	845.2	835.0	892.4
	<b>MW</b>	863.0	807.8	776.1	850.6	874.6	860.3	855.4
	<b>STB</b>	30.912894	77.06651	52.45351	50.73676	30.28712	27.584972	23.77365
	<b>STE</b>	12.620136	31.46227	21.414056	20.7132	12.36467	11.261518	9.705554
	<b>Schaf</b>	<b>0-Wert</b>	<b>1 W.ap</b>	<b>Geburt</b>	<b>1 W.pp.</b>	<b>2 W.pp.</b>	<b>4 W.pp.</b>	<b>8 W.pp.</b>
	<b>SK</b>							
1	77	847.7	879.3			838.8	906.1	839.7
2	65	864.5	925.4	887.1	879.6	895.5	924.1	941.4
3	59	990.2		815.3	870.1	931.1	981.0	932.8
4	1727	937.4			841.0	887.7	922.1	940.6
5	76	913.4	881.8		903.7	909.2	931.4	946.7
11	886				881.4	882.7		
	<b>MW</b>	910.6	895.5	851.2	875.2	890.8	932.9	920.2
	<b>STB</b>	57.32332	25.92431	50.770267	22.72494	30.86731	28.408502	45.29584
	<b>STE</b>	23.402147	10.58356	20.726875	9.277419	12.60153	11.597722	18.49195
	<b>SH</b>							
6	54	931.0	916.2	850.2	807.7	851.6	912.4	923.2
7	73	929.5	878.9	918.7	887.1	890.1	960.0	961.5
8	883	978.1	832.1	847.4	931.8	936.2	974.5	
9	83	973.8	976.8		960.1	986.1	995.5	1013.2
10	88	958.5	912.6	937.9	964.1	972.7	967.8	970.7
	<b>MW</b>	954.2	903.3	888.6	910.2	927.3	962.0	967.2
	<b>STB</b>	23.033606	53.19762	46.577856	65.00314	56.37405	30.725771	36.95371
	<b>STE</b>	10.300942	23.7907	20.83025	29.07029	25.21124	13.740982	16.5262

Anhang Tabelle M: BMC (mg/cm)

	Ziege	0-Wert	1 W.ap	Geburt	1 W.pp.	2 W.pp.	4 W.pp.	8 W.pp.
	<b>ZH</b>							
1	1397	176.25	178.54	175.09	183.89	182.77	182.57	
3	1389	174.33	181.76	159.49	174.24	171.50	166.14	
4	1386		178.16	158.60	161.45	166.55	160.85	160.85
5	1406	199.62			204.27	210.35	209.76	202.85
6	1411	206.49		195.36	200.70	206.19	201.78	208.55
7	1415	186.91		185.83	192.92	192.59	194.38	191.85
	<b>MW</b>	188.72	179.49	174.87	186.25	188.33	185.91	191.03
	<b>STB</b>	14.145953	1.977911	16.134337	16.38817	17.94736	19.608326	21.27728
	<b>STE</b>	5.7750613	0.807479	6.5868155	6.690444	7.326978	8.0050658	8.686412
	<b>ZK</b>							
8	5215		189.00	174.00	178.20	182.41	181.40	182.81
9	1756	187.14	189.00	170.96	186.80	185.23	183.94	
10	5226	200.42	198.11	185.60	191.68	196.54	199.07	199.40
11	1380			163.45	166.47	169.88	176.33	198.09
12	5220	189.70	191.97	151.68	154.81	167.15	193.25	197.12
13	1417	184.04	178.72	153.45	173.97	175.79	176.64	180.88
	<b>MW</b>	190.33	189.36	166.52	175.32	179.50	185.11	191.66
	<b>STB</b>	7.12	7.02	12.96	13.48	10.87	9.22	9.02
	<b>STE</b>	2.91	2.86	5.29	5.50	4.44	3.76	3.68
	<b>Schaf</b>	<b>0-Wert</b>	<b>1 W.ap</b>	<b>Geburt</b>	<b>1 W.pp.</b>	<b>2 W.pp.</b>	<b>4 W.pp.</b>	<b>8 W.pp.</b>
	<b>SK</b>							
1	77	216	192.37	178.66	168.17	181.96	183.08	189.94
2	65	225.58	214.70	207.45	204.97	221.39	214.42	210.46
3	59	220	203.53	176.96	194.30	198.56	199.93	212.20
4	1727	212	213.26	187.00	199.60	206.55	206.90	209.06
5	76	208.11	211.96	187.00		208.42	219.02	219.02
11	886				209.42	205.67		
	<b>MW</b>	216.34	207.16	187.41	195.29	203.76	204.67	208.14
	<b>STB</b>	6.809135	9.341072	12.12129	16.18958	13.00957	14.093914	10.86654
	<b>STE</b>	2.7798177	3.813477	4.9484961	6.609368	5.311135	5.7538161	4.436246
	<b>SH</b>							
6	54	201.10	194.06	176.15	183.06	192.62	196.52	193.83
7	73	186.20	189.84	187.87	180.49	198.47	200.32	212.72
8	883	225.24	213.93	199.28	209.72	210.02	214.61	220.67
9	83	211.35	207.92		197.00	212.94	210.02	208.40
10	88	194.34	188.54	189.77	186.91	190.74	193.16	193.20
	<b>MW</b>	203.646	198.858	188.2675	191.436	200.958	202.926	205.764
	<b>STB</b>	15.191273	11.40275	9.4960426	11.99708	10.07234	9.08355	12.01871
	<b>STE</b>	6.7937439	5.099467	4.2467594	5.365257	4.504487	4.062287	5.374931

**Anhang Tabelle N: Ca im Kolostrum (g/l)**

Ziegen	8	9	10	11	12	13			
<b>ZK</b>	<b>5215</b>	<b>1756</b>	<b>5226</b>	<b>1380</b>	<b>5220</b>	<b>1417</b>	<b>MW</b>	<b>STB</b>	<b>STE</b>
	1.56	2.35	0.52	0.11	1.08	2.54	1.36	0.9772148	0.36935248
	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>			
<b>ZH</b>	<b>1397</b>	<b>1389</b>	<b>1386</b>	<b>1406</b>	<b>1411</b>	<b>1415</b>			
	2.28	2.29	0.88	1.61	0.28	1.76	1.52	0.79706893	0.32540203
<b>Schafe</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>				
<b>SK</b>	<b>77</b>	<b>65</b>	<b>59</b>	<b>1727</b>	<b>76</b>				
	2.47	2.22	6.93	2.97	3.20		3.56	1.92179577	0.72637053
	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>				
<b>SH</b>	<b>54</b>	<b>73</b>	<b>883</b>	<b>83</b>	<b>88</b>				
	4.94	3.54	2.32	2.88	2.37		3.21	1.08350685	0.48455899

**Anhang Tabelle O: IRS**

	Ziege	Null-Wert	1-2 W.ap.	Geburt	1 W.pp.
	<b>ZH</b>				
<b>1</b>	<b>1397</b>	2925.5	1308	1011.5	1028
<b>3</b>	<b>1389</b>	1989.5	981.5	1205	2346.5
<b>4</b>	<b>1386</b>	1694.25		3582.75	4510.5
<b>5</b>	<b>1406</b>	1302.5		1647.5	3890.5
<b>6</b>	<b>1411</b>	3679.75	2032.5	4426.75	3804
<b>7</b>	<b>1415</b>	2445.5	2233.5	854.5	2258.5
	<b>MW</b>	2339.5	1638.875	2121.333	2973
	<b>STB</b>	968.4569	537.9132	1535.059	1411.533
	<b>STE</b>	395.3709	268.9566	626.6853	576.2558
	<b>ZK</b>				
<b>8</b>	<b>5215</b>	2943.25			2986.5
<b>9</b>	<b>1756</b>	2814.5	1829.25	2484.5	2881.75
<b>10</b>	<b>5226</b>	3748		3058.5	2795.25
<b>11</b>	<b>1380</b>	2085.75		2397	2352.25
<b>12</b>	<b>5220</b>	2293.5	2150		3773.5
<b>13</b>	<b>1417</b>	3731.5	2464	2356	3326
	<b>MW</b>	2936.083	2147.75	2574	3019.208
	<b>STB</b>	638.0583	259.1405	283.5505	443.1013
	<b>STE</b>	260.4862	149.6148	115.759	180.8953



## 11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen und mich stets unterstützt haben, ganz herzlich danken. Ich bedanke mich besonders bei:

PD Dr. Annette Liesegang für die Übernahme des Referates, die Planung des Versuchs, die fachliche Unterstützung, die Mithilfe bei den Probeentnahmen sowie die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit

Prof. Dr. Marcel Wanner für die fachliche Unterstützung und die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit

Herrn Prof. Dr. Alois Boos für die Übernahme des Korreferates und die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit

Den Tierernährungs-Laborantinnen Barbara Schneider, Brigitte Küffer und Ines Mittner für die Durchführung der Analysen und die netten Gespräche

Meinen Kolleginnen Barbara Zottmaier, Anja Philipp, Carmen Füglistaller, Tanja Schweizer-Staub und Karin Singer für die tatkräftige Mithilfe bei den Probeentnahmen

Dem Tierpfleger Jürg Meyer für die tatkräftige Mithilfe bei den Probeentnahmen und die gute Betreuung der Tiere

Der Anatomie-Laborantin Jocelyne Leclerc, für die Mithilfe bei den immunhistochemischen Analysen sowie die gute Zusammenarbeit

Meinen Mitdotorandinnen Barbara Zottmaier, Anja Philipp, Regula Giezendanner, Kerstin Lauff, Karin Schaufelberger, Carmen Füglistaller, Monica Isenegger, Lucienne Müller, Sarah Nater, Karin Singer und Tanja Schweizer-Staub für die tolle Kameradschaft und die gute Stimmung im Büro

Frau Dr. Brigitta Wichert und Frau Gabriela Eger für die guten Tipps und die gute Zusammenarbeit im Büro

Meinen Eltern für die tolle Unterstützung während des Studiums und während meiner Dissertation.

Meinem Ehemann Christian Lüthi für die technische und moralische Unterstützung.

Und last but not least:

bei den **Ziegen** (Laila, Leoni, Leila, Edelweiss, Anemone, Selina, Ursi, Koralle, Kander, Salsa, Suala, Simba, Liesel) und den **Schafen** (Pina, Mara, Sina, Berti, Susi, Flörli, Flöckli, Aida, Liesel, Espe, Nina und Emma) für ihre Geduld und ihre immer wieder aufmunternde Art.

## 12 Lebenslauf

Name	Sybil Lüthi-Schär
Geburtsdatum	20.07.1979
Nationalität	Schweiz
Heimatort	Egnach TG, Winterthur ZH, Linden BE
Zivilstand	verheiratet
1986 – 1992	Primarschule Lengwil
1992 – 1995	Sekundarschule Kreuzlingen
1995 – 1998	Diplommittelschule Frauenfeld
1998 – 2000	Thurgauisch-Schaffhausische Maturitätsschule für Erwachsene in Frauenfeld
2000	Matura Schwerpunktfach Biologie/Chemie
2000 – 2005	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
2005	Staatsexamen
2006 – 2010	Dissertation am Institut für Tierernährung, Tierspital Zürich
2007 – heute	Assistentztierärztin in der Tierarztpraxis Dr. Henriette Josseck, Mörschwil, Schweiz
2007 - heute	Aushilfe in diversen Tierarztpraxen und Tierkliniken